

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für
Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Langzeiteffekte von Luftverschmutzung auf systemische
Inflammations- und Koagulationsmarker

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades der
Naturwissenschaften in der Medizin (Dr. rer. medic.)
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Dipl. Soz.-Wiss. Anja Viehmann
aus Krefeld
2015

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel

2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. P. Kleinbongard

3. Gutachter: Herr Univ.-Prof. med. T. Kraus, Aachen

Tag der mündlichen Prüfung: 25 Februar 2016

Im Zusammenhang mit dem Dissertationsvorhaben entstandene Publikationen:

Artikel

Viehmann A, Hertel S, Fuks K, et al. Long-term residential exposure to urban air pollution, and repeated measures of systemic blood markers of inflammation and coagulation. Occupational and Environmental Medicine 2015. doi:10.1136/oemed-2014-102800.

Hertel S, **Viehmann A**, Moebus S, Mann K, Bröcker-Preuss M, Möhlenkamp S, Nonnemacher M, Erbel R, Jakobs H, Memmesheimer M, Jöckel KH, Hoffmann B. (2010): **Influence of short-term exposure to ultrafine and fine particles on systemic inflammation**. European Journal of Epidemiology 25 (8), S. 581–592.

Abstracts, Vorträge, Poster

Viehmann A, Hertel S, Moebus S, Möhlenkamp S, Michael Nonnemacher M, Dragano N, Bröcker-Preuss M, Jakobs H, Kessler C, Memmesheimer M, Erbel R, Jöckel K-H, Hoffmann B.: **Long- and short-term residential exposure to PM_{2.5} and blood markers of systemic inflammation and coagulation**. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen 2009; GMS Publishing House 2009. <http://www.egms.de/static/en/meetings/gmds2009/09gmds049.shtml>

Viehmann A, Moebus S, Möhlenkamp S, Nonnemacher M, Dragano N, Jakobs H, Kessler C, Erbel E, Jöckel KH, Hoffmann B, on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Investigator Group: **Does traffic noise explain the association of residential proximity to traffic with coronary artery calcification?** International Society for Environmental Epidemiology, Seoul, Korea 2010; Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Berlin 2010

Viehmann A, Hertel S, Moebus S, Möhlenkamp S, Dragano N, Bröcker-Preuss M, Jakobs H, Erbel R, Jöckel KH and Hoffmann B for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group: **Repeated measures of long- and short-term residential exposure to urban air pollution and blood markers of systemic inflammation and coagulation**. American Thoracic Society, Denver, USA 2011

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung und Hintergrund.....	6
1.1 Stand der Forschung.....	7
1.1.1 Inflammation als Faktor auf dem Wirkungspfad von PM auf kardiovaskuläre Outcomes.....	7
1.1.2 Inflammation, Koagulation und subklinische Arteriosklerose	8
1.1.3 Gesundheitsbeeinträchtigendes Potential von PM in Relation zu zeitlicher und räumlicher Variabilität sowie zur Partikelgröße	11
1.1.4 Epidemiologische Studien zu PM und systemischer Inflammation ...	13
1.2 Einordnung der Fragestellung	15
2. Methoden	16
2.1 Studienkollektiv	16
2.2 Erhebung der Inflammations- und Koagulationsmarker	17
2.3 Dispersions-Chemie-Transport-Modell.....	18
2.4 Zuweisung der Expositionswerte und Berechnung der individuellen Kurz- und Langzeitexpositionen	20
2.5 Weitere Einflussvariablen.....	23
2.6 Statistische Methoden	24
3. Ergebnisse.....	29
3.1. Deskription der Studienteilnehmer und Expositionen	29
3.3 Ergebnisse der Analysen zu Assoziationen von PM ₁₀ , PM _{2.5} und PN auf Marker systemischer Inflammation und Koagulation	34

3.3	Ergebnisse Sensitivitätsanalysen zu Effektmodifikation	38
3.3.1	Hs-CRP	38
3.3.2	Fibrinogen.....	42
3.3.3	Thrombozyten.....	44
3.3.4	Ergebnisse von weiteren Sensitivitätsanalysen	47
3.3.4.1	Querschnittsanalysen für die Basiserhebung und für die Follow-Up Erhebung.....	47
3.3.4.2	Analyse für Probanden, die potentiell mehr Stunden am Wohnort verbringen (Nicht-Erwerbstätige).....	48
3.3.4.3	Überprüfung der Kurzzeiteffekte im vollen Modell und von Zeitvariablen	49
4.	Diskussion	53
5.	Zusammenfassung.....	63
	Literaturverzeichnis	64
	Anhang.....	73
	Tabellen und Abbildungsverzeichnis	73
	Abkürzungsverzeichnis.....	76
	Danksagung	77
	Lebenslauf.....	78

1. Fragestellung und Hintergrund

Welchen Einfluss hat die Langzeitexposition gegenüber Partikeln in der Außenluft auf Marker systemischer Inflammation und Koagulation? Anhand von zwei Erhebungszeitpunkten der bevölkerungsbasierten Heinz Nixdorf Recall-Studie soll untersucht werden, ob eine chronische Exposition gegenüber verschiedenen Luftpartikelmassen assoziiert ist mit systemischen Inflammations- und Koagulationsmarkern. Hierzu werden Analysen mit etablierten Umweltparametern für Partikelmassen unterschiedlicher Metrik durchgeführt: PM_{10} Grobstaub, $PM_{2.5}$ Feinstaub und PN (Particulate Number), die Ultrafeinstäube, wobei für PM_{10} und $PM_{2.5}$ Grenzwerte definiert und in Richtlinien aufgenommen wurden, die Relevanz für umweltpolitisches Handeln haben (WHO 2006, Europäische Richtlinie 2008/50/EG). Ultrafeinstäube ($< PM_{0.1}$) werden derzeit nicht im Rahmen von Außenluftqualitätsmessungen erhoben. Als Outcome werden vier Blutmarker betrachtet: hs-CRP (hochsensitives C-reaktives Protein), Leukozyten, Fibrinogen und Thrombozyten. Hs-CRP ist ein Inflammationsmarker, der im klinischen Alltag zur Risikostratifizierung für kardiovaskuläre Ereignisse dienen kann (Kaptoge et al. 2012). Auch für Fibrinogen werden erhöhte Werte als Marker für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen als evident angesehen (Danesh et al. 2005; Kaptoge et al. 2012).

Die Analyse von unterschiedlichen Partikelmassen und vier Markern systemischer Inflammation und Koagulation soll eine differenzierte Beurteilung der Assoziationen von Luftverschmutzung mit systemischen Entzündungsmechanismen ermöglichen und somit einen Beitrag dazu leisten, einen Teil des Wirkungspfades von Luftverschmutzung auf kardiovaskuläre Ereignisse zu erklären.

1.1 Stand der Forschung

Partikelmassen in der Außenluft, auch als Particulate Matter (PM) bezeichnet, haben gesundheitsbeeinträchtigendes Potential. Dies wurde bereits bei in-vitro sowie in epidemiologischen Studien gezeigt und muss als gesichert angesehen werden (WHO 2006). Im Fokus epidemiologischer Untersuchungen zu Luftverschmutzung auf die Gesundheit standen bisher Effekte auf die Mortalität und die Lebenserwartung (Brunekreef und Holgate 2002; Peters et al. 2009a; Rabl et al. 2011; Janssen et al. 2013; Lu et al. 2014) auf Atemwegserkrankungen (Ristovski et al. 2012; Kelly und Fussell 2011) und auf die Herzkreislaufgesundheit (Brook et al. 2010; Newby et al. 2014; Beelen et al. 2014).

1.1.1 Inflammation als Faktor auf dem Wirkungspfad von PM auf kardiovaskuläre Outcomes

Im Zusammenhang mit Effekten auf die Herzkreislaufgesundheit werden drei mögliche Wirkungspfade diskutiert (Abb. 1). Der mittlere Pfad der Abbildung 1 beschreibt den Wirkmechanismus von eingeatmeten Partikeln über eine systemische Inflammation und Koagulation hin zur Arteriosklerose sowie zu weiteren kardiovaskulären Outcomes. Alveolarmakrophagen sowie Bronchialepithelzellen werden durch Luftverschmutzungspartikel getriggert und veranlassen, vermehrt Cytokine und Chemokine zu produzieren, welche in das systemische Kreislaufsystem gelangen und dort die Produktion von Akut-Phase-Proteinen in der Leber aktivieren bzw. das Rückenmark zur Produktion von Leukozyten stimulieren (Hiraiwa und van Eeden 2013).

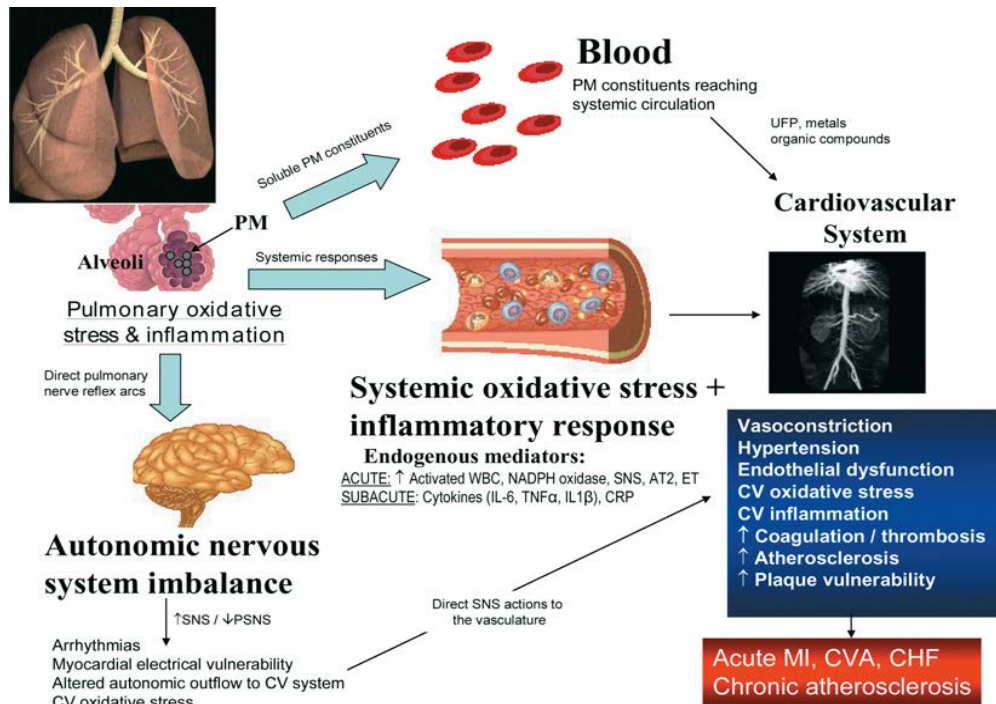


Abbildung 1: Biologische Wirkungspfade, über die Luftverschmutzung zur Entstehung von kardiovaskulären Outcomes beiträgt. Quelle: Brook 2008: Cardiovascular effects of air pollution. Clin Sci.(Lond) 115 (6):175-187, 2008)

Untersuchungen zu Assoziationen von Feinstaubexpositionen mit Arteriosklerose (Brook und Rajagopalan 2010), Diabetes mellitus (Balti et al. 2014; Eze et al. 2014) und leichter kognitiver Beeinträchtigung (mild cognitive impairment) (Ranft et al. 2009) weisen darauf hin, dass inflammatorische Prozesse auf dem Wirkungspfad liegen könnten, da diesen Outcomes systemische Inflammation als pathophysiologischer Mechanismus zugrunde liegt (Shrey et al. 2011).

1.1.2 Inflammation, Koagulation und subklinische Arteriosklerose

Die zentrale Rolle von Inflammations- und Koagulationsprozessen im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Entstehung und Progression

subklinischer Arteriosklerose wurde bereits gut untersucht (Libby 2012, 2002b; Suwa et al. 2002; Gawaz et al. 2005), konnte aber noch nicht vollständig erklärt werden. Der inflammatorische Mechanismus, der kardiovaskulären Ereignissen und subklinischen Erkrankungen zugrunde liegt, ist in Abbildung 2 dargestellt: Ein Lipidkern ist zunächst von einer dicken deckelartigen Schicht thrombotischen Materials eingekapselt, welche im Laufe der Zeit durch das Anwachsen des darunter liegenden Lipidkern dünner wird. Die Arterienwand wird durch diese Prozesse verdickt und verhärtet, sodass das Blut daher mit höherem Druck transportiert werden muss. Im späteren Verlauf kann es dann dazu kommen, dass die Kapsel aufbricht und Lipide ins Blut geschleudert werden und so die Arterien verstopfen können. Ein akutes kardiovaskuläres Ereignis wird hervorgerufen oder eine stark verengte Intima (siehe Abb. 2) ist die Folge (Libby 2002a). Inflammatorische Marker sind als unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen anerkannt (Willerson und Ridker 2004; Backer et al. 2003). Auch für den Marker Fibrinogen wurde bereits gezeigt, dass Personen mit erhöhten Werten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen (Danesh et al. 2005; Kaptoge et al. 2012).

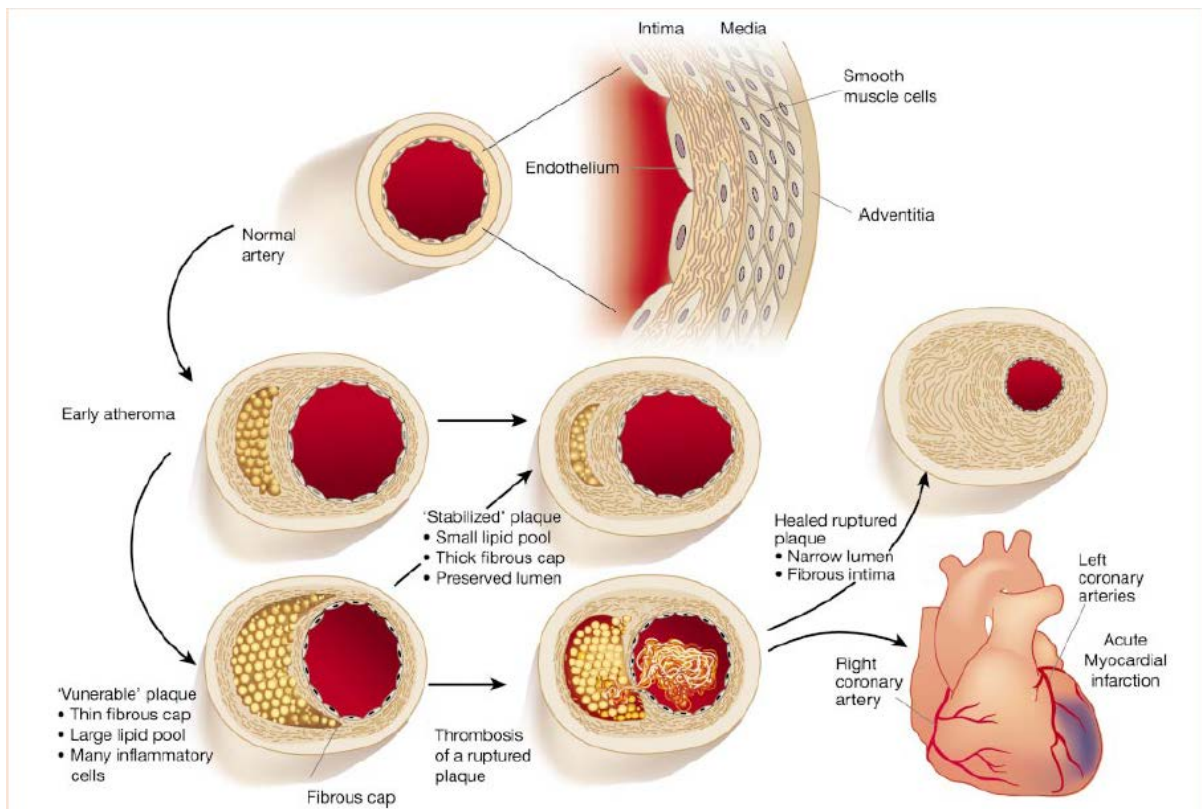


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Bildung und Entwicklung von arteriosklerotischen Plaques (Arteriosklerose) bis hin zu einem kardiovaskulären Ereignis. Quelle: (Libby 2002a) Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135 – 1143.

Ein erhöhter Anteil an Fibrinogen im Blut wird als ein gestörtes Gleichgewicht des hämostatischen Systems gesehen und kann als Marker für Störungen arterieller Schließmechanismen, wie sie bei einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall auftreten (Thomas 2012), interpretiert werden. Für Thrombozyten zeigen Untersuchungen im Mausmodell, dass diese ebenfalls eine Rolle bei der Progression der Arteriosklerose spielen. Es wird angenommen, dass die Thrombozyten die Produktion der Zelladhäsionsmoleküle ankurbeln und damit den Leukozyten den Weg in das subendotheliale Gewebe ebnen (Gawaz et al. 2005). Thrombozyten-Rückstände bilden im Zusammenspiel mit Lipiden Plaques an den Gefäßwänden (Gawaz et al. 2005; Libby 2002a).

1.1.3 Gesundheitsbeeinträchtigendes Potential von PM in Relation zu zeitlicher und räumlicher Variabilität sowie zur Partikelgröße

Allgemein muss zwischen akuten Gesundheitseffekten, resultierend aus kurzfristigen Episoden erhöhter PM-Werte, und Effekten chronischer Expositionen gegenüber PM unterschieden werden. Kurzzeitige Anstiege der Feinstaubkonzentrationen in der Außenluft führen zu akuten physiologischen Reaktionen: Möglich sind hier der Anstieg von Akut-Phase-Proteinen, eine Veränderung der Blutviskosität auf Grund von Koagulationsprozessen, endotheliale Dysfunktion und Veränderung im vegetativen Nervensystem (Schulz et al. 2005). Kurzzeit-Expositionen können nicht nur akute Effekte, wie z.B. kardiovaskuläre Ereignisse auf Grund eines Anstiegs von Plaque-Instabilität, Plaque-Ruptur oder Herzrhythmusstörungen hervorrufen, sondern spielen bereits eine Rolle bei der Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäßwände. Daher sind auch chronische Expositionen, und somit anhaltende Effekte auf Inflammations- und Koagulationsmechanismen, von Relevanz (Brook 2008). Zeitliche Expositionsmuster sind bisher wenig in epidemiologischen Studien untersucht worden. Studien untersuchen entweder Kurzzeiteffekte oder Langzeiteffekte, selten beides in derselben Studienpopulation (siehe Kap. 1.2).

PM variieren in ihrer Anzahl, der chemischen Zusammensetzung und auch in ihrer Größe. Insbesondere die Rolle der Partikelgröße ist noch nicht vollständig erforscht worden, jedoch weisen epidemiologische Studien darauf hin, dass $PM_{2.5}$ stärkere Effekte auf die Gesundheit hat als PM_{10} (Lee et al. 2014).

Abbildung 3, entnommen aus Brook 2004, verdeutlicht die Dimensionen der jeweiligen PM-Größen.

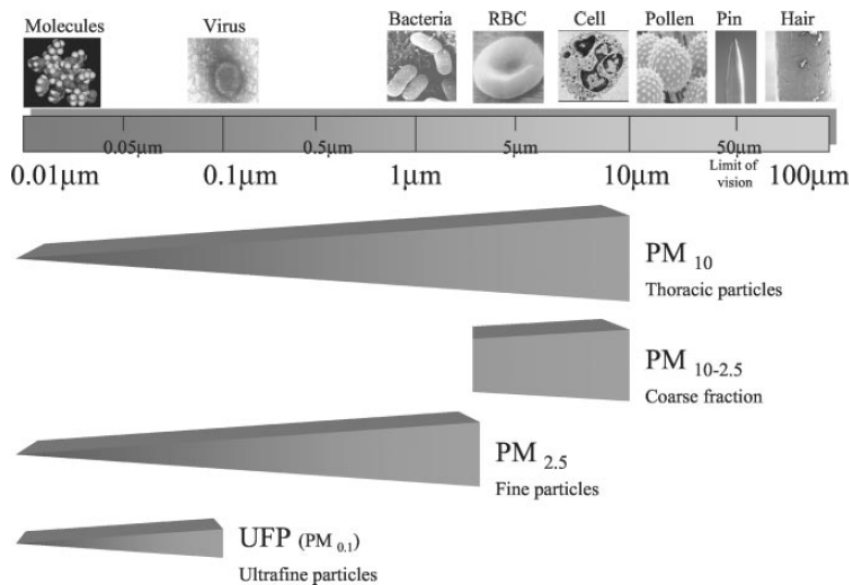


Abbildung 3: Partikelgrößen im Vergleich zu mikroskopischen Aufnahmen

Quelle: Brook et al. 2004: Air Pollution and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals. From the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association Circulation 2004;109;2655 - 2671

Neben der Größe spielt auch die Oberflächengröße in Bezug auf das Toxizitätspotential eine Rolle (Kumar et al. 2013). Das Gesundheitsrisiko der Ultrafeinstäube entsteht zum einen durch die Eigenschaft der kleinen Teilchen per se, als auch durch die auf ihrer Oberfläche adsorbierten chemischen oder biologischen Stoffe. Dazu können unter anderem z.B. toxische Substanzen wie Schwermetalle, flüchtige organische Chemikalien oder Produkte aus unvollständiger Verbrennung gehören, neben den allgemein die Luftqualität beeinträchtigenden Stoffen wie NO_x, SO_x, CO und Ozon (Kumar et al. 2013).

Bisher gibt es keine eindeutigen Ergebnisse aus Studien dazu, wie genau die Partikelgrößen der verschiedenen PM-Metriken mit Mechanismen der Toxikokinetik zusammenhängt (HEI Review Panel on Ultrafine Particles 2013). Im HEI Report (Health Effects Institute) von 2013 wird die bisherige Evidenz zusammenfassend beschrieben: In Tierversuchen wurde gezeigt, dass nur

ultrafeine Partikel (UFP), aber nicht Fein- oder Grobpartikel, über die Lunge („across the lung epithelium“) translokalisiert werden können und in den Blutkreislauf gelangen. Des Weiteren wird beschrieben, dass sich UFP unter normalen physiologischen Bedingungen in einem stärkeren Maße als Fein- und Grobpartikel in Organen und Gewebe ansammeln. Studien hierzu, die an Menschen durchgeführt wurden, zeigten bisher inkonsistente Ergebnisse (HEI Review Panel on Ultrafine Particles 2013; Nemmar et al. 2002; Mills et al. 2006; Möller et al. 2008).

1.1.4 Epidemiologische Studien zu PM und systemischer Inflammation

Studien zu akuten Effekten von PM auf Entzündungsreaktionen sind bisher vorrangig in Subpopulationen durchgeführt worden. So zeigt Delfino et al. für ältere Personen mit koronarer Herzkrankheit, dass für diese eine Assoziation von Kurzzeitexpositionen gegenüber verkehrsbezogenen Partikeln mit Inflamationsmarkern und Thrombozyten besteht (Delfino et al. 2009). Rückerl berichtet von Assoziationen von PN und PM mit Entzündungsreaktionen in Personen, die einen Herzinfarkt überlebt haben (Rückerl et al. 2007).

Ergebnisse aus bevölkerungsbezogenen Studien zu Luftverschmutzung und systemischer Inflammation zeigen bisher inkonsistente Ergebnisse (Diez Roux et al. 2007; Panasevich et al. 2009; Hoffmann et al. 2009; Forbes et al. 2009; Hertel et al. 2010). Einige wenige Studien zeigen einen Zusammenhang von kurz- und mittelfristigen Effekten in der Allgemeinbevölkerung (Zeka et al. 2006; Chuang et al. 2007; Chen und Schwartz 2008; Hertel et al. 2010; Tsai et al. 2012), während andere solche Assoziationen nicht feststellen (Forbes et al. 2009).

Untersuchungen zu Langzeiteffekten auf Inflammationsmarker in derselben Population, welche gleichzeitig Kurzzeiteffekte berücksichtigen, gibt es bisher wenige (Panasevich et al. 2009; Hoffmann et al. 2009; Bonzini et al. 2010; Hennig et al. 2014). Panasevich berichtet sowohl positive Assoziationen für Langzeitexpositionen gegenüber Stickstoffdioxid und Schwefeldioxid mit Inflammationsmarkern als auch für Kurzzeiteffekte von Ozon (positiv) und Schwefeldioxid (negativ) mit Fibrinogen (Panasevich et al. 2009). Bonzini's Ergebnisse aus Analysen zur Exposition von Arbeitern in der stahlproduzierenden Industrie geben Hinweise darauf, dass Langzeitexpositionen Effekt auf Inflammations- und Koagulationsprozesse haben (Bonzini et al. 2010). In einer vorangegangenen Untersuchung mit Querschnittsdaten der Heinz Nixdorf Recall Studienpopulation zeigt sich, dass $PM_{2.5}$ mit hs-CRP und Fibrinogen bei Männern, jedoch nicht bei Frauen, assoziiert ist (Hoffmann et al. 2009). Die Analyse mit Querschnittsdaten der gleichen Population, jedoch unter Verwendung eines verbesserten Expositionsmodells (kleinräumigere Auflösung), zeigt eine Assoziation für eine chronische Exposition gegenüber $PM_{2.5}$ mit hs-CRP, Fibrinogen, Thrombozyten und mit Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1, jedoch nicht mit Leukozyten (Viehmann et al. 2009). Kürzlich untersuchte Hennig et al. quellenspezifische Expositionen im Zusammenhang mit hs-CRP in derselben Kohorte: Verkehrsbezogene Feinstaubexposition zeigte eine größere Assoziation mit hs-CRP als die Exposition gegenüber der Gesamtkonzentration des $PM_{2.5}$ (Hennig et al. 2014).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bisher wenigen bevölkerungsbezogenen Analysen, die gleichzeitig Langzeitexpositionen und Kurzzeit-

expositionen untersucht haben, noch kein eindeutiges und differenziertes Bild ergeben. Des Weiteren beschränken sich Untersuchungen bisher auf bestimmte PM-Metriken und/oder wenige Marker. Manche inkonsistenten Ergebnisse lassen sich über die räumliche und zeitliche Variabilität der Partikelexposition und Unterschiede der Effekte abhängig von Partikelgröße, Zusammensetzung sowie Toxizität begründen, jedoch erklärt dies die beobachteten Inkonsistenzen noch nicht vollständig.

1.2 Einordnung der Fragestellung

Aus dem aktuellen Forschungsstand ergibt sich die Frage: Welchen Einfluss haben Langzeit-Expositionen gegenüber PM unterschiedlicher Metrik (PM_{10} , $PM_{2.5}$, PN) auf Marker systemischer Inflammation (hs-CRP, Leukozyten) und Koagulation (Fibrinogen, Thrombozyten)?

Zur Bearbeitung der Fragestellung werden Daten von zwei Erhebungszeitpunkten der Heinz Nixdorf Recall Studie, einer populationsbezogenen Kohortenstudie, analysiert. Für die Studienregion (Mülheim a. d. Ruhr, Essen und Bochum) ist ein Expositionsmodell für die PM-Metriken durch das Rheinische Institut für Umweltforschung der Universität zu Köln berechnet worden, welches sowohl lokale Quellen als auch Eintragungen von außen in die Region berücksichtigt.

Die hier durchgeführten Analysen stellen eine Fortführung und Erweiterung bisheriger Arbeiten dar (Hoffmann et al. 2009). Durch die Anwendung eines verbesserten Expositionsmodells (früher 25 km^2 -Expositionsraaster, jetzt 1 km^2 -Raaster), die Hinzunahme eines weiteren Messzeitpunktes, die Einbeziehung dreier verschiedener Feinstaub-Metriken und die Untersuchung von vier Blutmarkern,

bieten diese Analysen hier ein umfassenderes Bild, um Ergebnisse und mögliche Assoziationen differenziert beurteilen zu können.

Besonders hervorzuheben ist, dass die Analysen zu Langzeitexpositionen für mögliche Kurzzeiteffekte kontrolliert werden können. Im Unterschied zu vorangegangenen Analysen können die Expositionen durch das verbesserte Modell, welches Tagesmittelwerte liefert, vom Untersuchungstag ausgehend individuell berechnet werden.

Die zwei Messzeitpunkte werden über gemischte lineare Modelle analysiert. Zusätzlich werden für beide Messzeitpunkte Querschnittsanalysen mit linearen Regressionen als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Studien zeigen bis dato, dass persönliche Charakteristika wie Alter, Geschlecht und BMI (Pope 2000; Ostro et al. 2014; Fang et al. 2012) sowie gesundheitliche Konstitution (Vorhandensein eines Diabetes mellitus, stattgehabter Herzinfarkt) Einfluss haben können (Dubowsky et al. 2006; Rückerl et al. 2007; Zanobetti et al. 2014). Aus diesem Grund werden Effektmodifikationsanalysen für vulnerable Subpopulationen durchgeführt.

2. Methoden

2.1 Studienkollektiv

Die Heinz Nixdorf Recall Studie ist eine populationsbezogene, prospektive Kohortenstudie, bei der Teilnehmer aus den drei Städten Mülheim an der Ruhr, Essen und Bochum befragt und untersucht worden sind. Über eine Zufallsstichprobe, die über die Einwohnermeldeämter der Städte gezogen worden ist, wurden Probanden um eine Teilnahme gebeten. An der Basiserhebung, die

von 2000 - 2003 durchgeführt wurde, nahmen 4814 Probanden im Alter von 45 - 74 Jahren teil. Das Studiendesign zur Heinz Nixdorf Recall Studie wurde bereits ausführlich an anderer Stelle beschrieben (Schmermund et al. 2002). Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission geprüft und unterliegt internen sowie externen Qualitätskontrollen. Die Studienteilnehmer haben eine Einverständniserklärung abgegeben, die es uns erlaubt, ihre Angaben und Untersuchungsergebnisse zu verwenden. Jährlich wurde ein fragebogenbasiertes Follow-Up durchgeführt. Eine zweite Untersuchung fand nach 5.3 Jahren (Median) statt. An der Zweiterhebung nahmen 4156 Probanden teil. Zu beiden Messzeitpunkten wurden medizinische Untersuchungen durchgeführt, ein Face-to-Face Interview geführt sowie ein papierbasierter Fragebogen ausgegeben. Bei der standardisierten medizinischen Untersuchung wurde der Blutdruck gemessen, umfangreiche klinische Tests durchgeführt, eine Blutabnahme mit entsprechenden Laboruntersuchungen sowie anthropometrische Messungen durchgeführt. Über Fragebögen wurden u.a. kardiovaskuläre Vorerkrankungen in der Familie erhoben, Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, Rauchverhalten aktuell und in der Vergangenheit, Medikation sowie der sozioökonomische Status erhoben. Eine Anamnese wurde durch die Studienärzte vorgenommen. Alle Untersuchungen wurden gemäß Studienprotokoll durchgeführt und kontrolliert.

2.2 Erhebung der Inflammations- und Koagulationsmarker

Alle Analysen der hier untersuchten Marker wurden durch das Zentrallabor des Universitätsklinikum Essen durchgeführt. Folgende Geräte wurden verwendet:

Tabelle 1: Marker und verwendete Geräte zur Bestimmung der Konzentration

Marker	Messung
hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP)	Trübungsmesser: automatisches Nephelometer (BN-II, Dade-Behring Inc, Deerfield, USA)
Fibrinogen im Plasma	BCS®-Analyzer (Dade-Behring Inc, Deerfield, USA)
Leukozyten (Anzahl)	STKR Analyser (Beckmann Coulter Inc, Brea USA)
Thrombozyten (Anzahl)	STKR Analyser (Beckmann Coulter Inc, Brea USA)

2.3 Dispersions-Chemie-Transport-Modell

Für die Expositionsbestimmung wurde ein wohnortbasierter Ansatz gewählt. Das Studiengebiet umfasste ca. 600 km², in dem die Probanden der drei Städte Mülheim an der Ruhr, Essen und Bochum wohnten. Mit Hilfe des Dispersions-Chemie-Transport-Modells EURAD (Memmesheimer et al. 2004) konnte dieser wohnortbasierter Ansatz für die Studienregion angewendet werden. Durchgeführt wurde die Modellierung durch das Rheinische Institut für Umweltforschung der Universität zu Köln. Das Modell bezog lokale Emissionen anthropologischem Ursprungs (z.B. aus Industrie, Verkehr etc.) und auch biogene Quellen ein. Zusätzlich wurden Eintragungen in das Gebiet, die über den sogenannten

Ferntransport erfolgten, eingerechnet. Der Deutsche Wetterdienst lieferte für das Modell Daten zu Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck sowie zu Windgeschwindigkeit und Windrichtung. Neben der Meteorologie ging auch die Topographie der Region in das EURAD-Modell ein.

Im Rahmen der Studie wurden die täglichen Expositionen für den Zeitraum der Basisuntersuchung (2000 – 2003) sowie für den Zweiterhebungszeitraum (2006 – 2008) modelliert (Nonnemacher et al. 2014). Über die Studienregion wurde ein Raster mit einer Maschengröße von 1 km^2 gelegt. Für jeden Rastermittelpunkt wurden dann aus den stündlichen Werten die Tagesmittelwerte für die verschiedenen Expositionen berechnet. Für die Analysen konnten aus dem Raster die Tagesmittelwerte für die Partikel PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, PN (Partikelanzahl pro Kubikmeter) zugewiesen werden.

Ein Kernpunkt des EURAD Modell Systems ist die Datenassimilation der relevanten atmosphärischen Spurenstoffe. Hierzu wurde ein komplexer 3-dimensionaler variationeller Datenassimilationsansatz (3-D Var) entwickelt (Strunk 2006; Elbern et al. 2007). Die Oberflächenkonzentration wurde für die horizontalen Strata berechnet, ebenfalls mit der Auflösung von 1 km Zellenlänge. Modellierte Werte wurden mit Hilfe von gemessenen Werten kalibriert. Dies konnte jedoch nur für PM_{10} durchgeführt werden, da die übrigen Werte nicht durch das LANUV-NRW (Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen) routinemäßig gemessen wurden. Für $\text{PM}_{2.5}$ wurde die Kalibrierung über die Werte des PM_{10} abgeschätzt und durchgeführt. Die Luftqualitätsmessungen des LANUV-NRW erfolgten über spezifische Monitoringstationen: „Verkehr“, „Industrie“ und „urbaner Hintergrund“. Die modellierten Werte des EURAD konnten sich von den gemessenen unterscheiden, da diese einen Mittelwert des 1 km^2 -Rasters

repräsentierten und die Konzentration der Messwerte sich zum Teil auf spezifische Quellen bezogen (Verkehr, Industrie).

2.4 Zuweisung der Expositionswerte und Berechnung der individuellen Kurz- und Langzeitexpositionen

Wie oben beschrieben lag für jedes 1 km²-Raster ein Tagesmittelwert für die obengenannten PM-Metriken vor. Über die Verwaltungsstellen der Städte sind die Adressen der Studienteilnehmer geokodiert worden. Diese geokodierten Adressen der Probanden wurden mit dem Expositionsraster überschritten, sodass jede Adresse einem Raster zugeordnet werden konnte. Nun wurden die Rastermittelwerte für die jeweiligen Expositionen den Adressen im Raster zugewiesen. Die beschriebenen Zuweisungen erfolgten mit dem geografischen Informationssystem ArcView (Version 9.2 ®ESRI Inc., Redlands, CA, USA). Abbildung 4 zeigt die Überschneidung der geokodierten Adressen mit dem Expositionsraster für die Jahresmittelwerte, die auf Basis der Tagesmittel berechnet wurden.

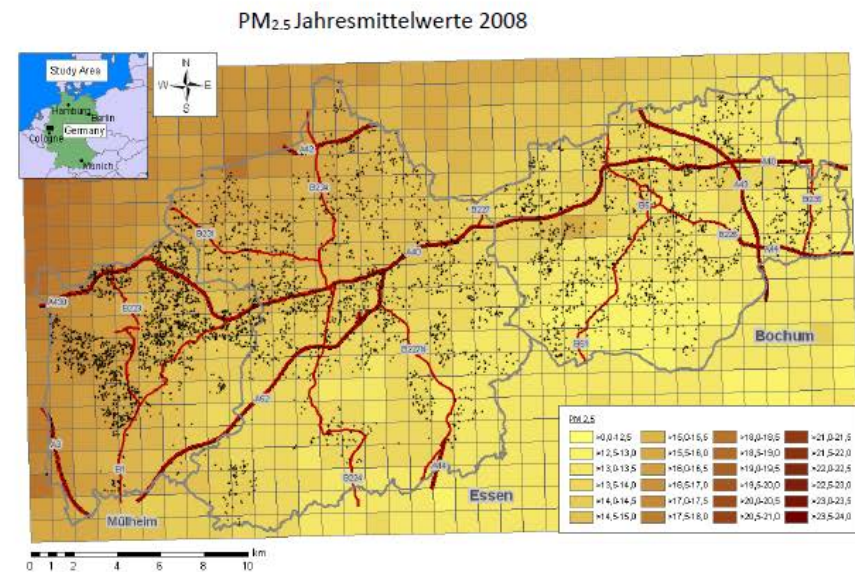
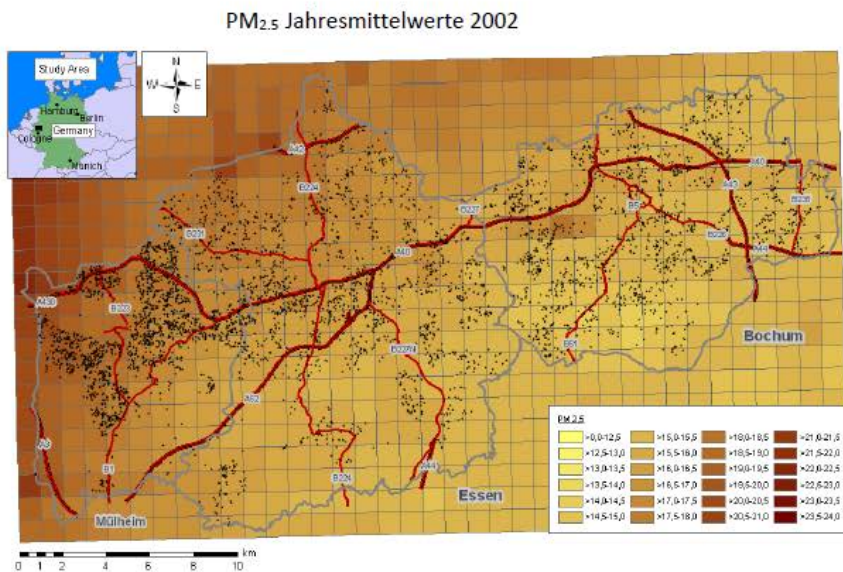
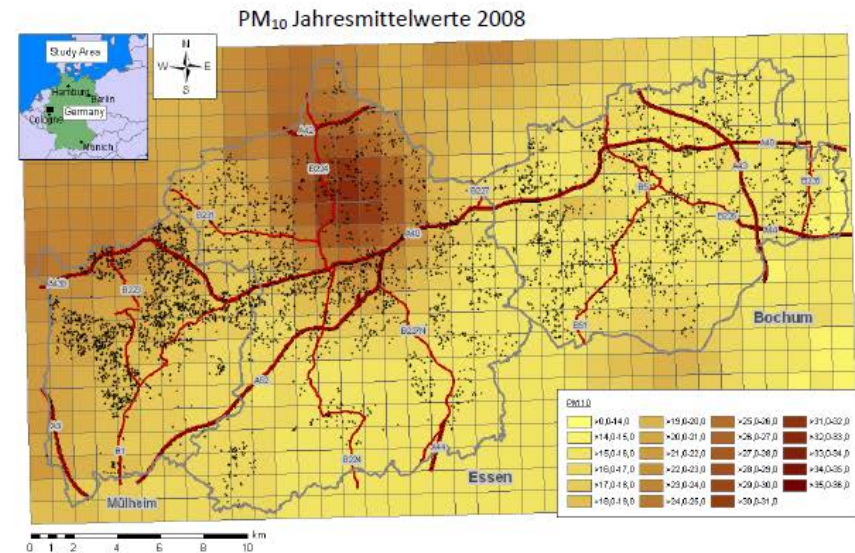
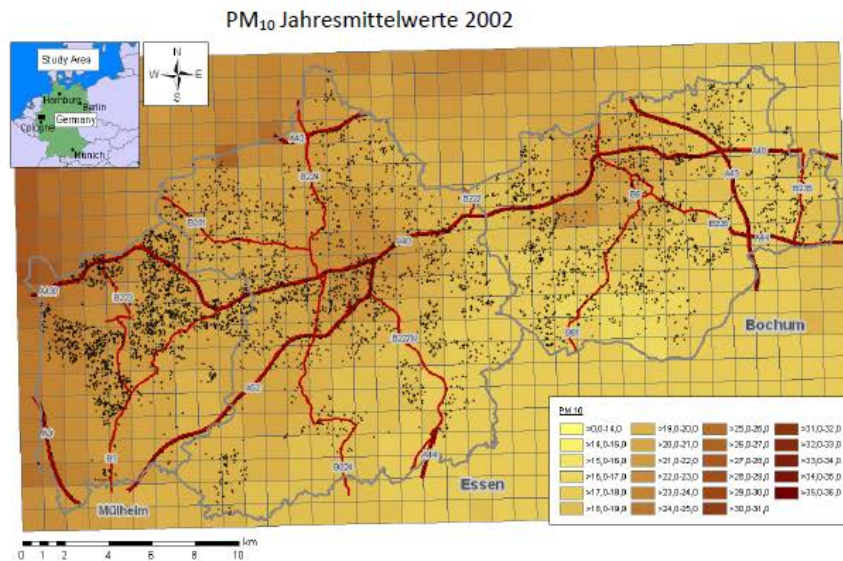


Abbildung 4: Raster mit den PM- Jahresmittelwerten für das Gebiet der Heinz Nixdorf Recall Studie (Städte grau umrandet) für ein Jahr der Basiserhebung (2002), ein Jahr der Zweiterhebung (2008). Farbverlauf entspricht den PM₁₀- bzw. PM_{2,5}-Mittelwerten (siehe Legende). Rot eingezeichnet sind Bundesstraßen und Autobahnen. Die schwarzen Punkte markieren die geokodierten Wohnorte der Probanden.

Zur Analyse von Assoziationen unterschiedlicher Expositionszeiträume mit Markern systemischer Inflammation und Koagulation wurden verschiedene Zeitabstände und gleitende Mittelwerte zu den jeweiligen, individuellen Untersuchungstagen berechnet. Die zu prüfenden Zeitmuster wurden a priori festgelegt. Diese wurden dann für jeden Probanden individuell berechnet: Vom Untersuchungstag des Probanden ausgehend wurde der Langzeitmittelwert 365 Tage rückwärts berechnet. Mittelfristige Expositionen sind über gleitende Mittelwerte von 2-7, 14, 21 und 28 Tage vor der Blutabnahme berechnet worden, während für Kurzzeiteffekte die Mittelwerte für die Zeitabstände (Lags) 1,2,3,...bis 7 Tage vor Blutabnahme im Studienzentrum zugewiesen wurden.

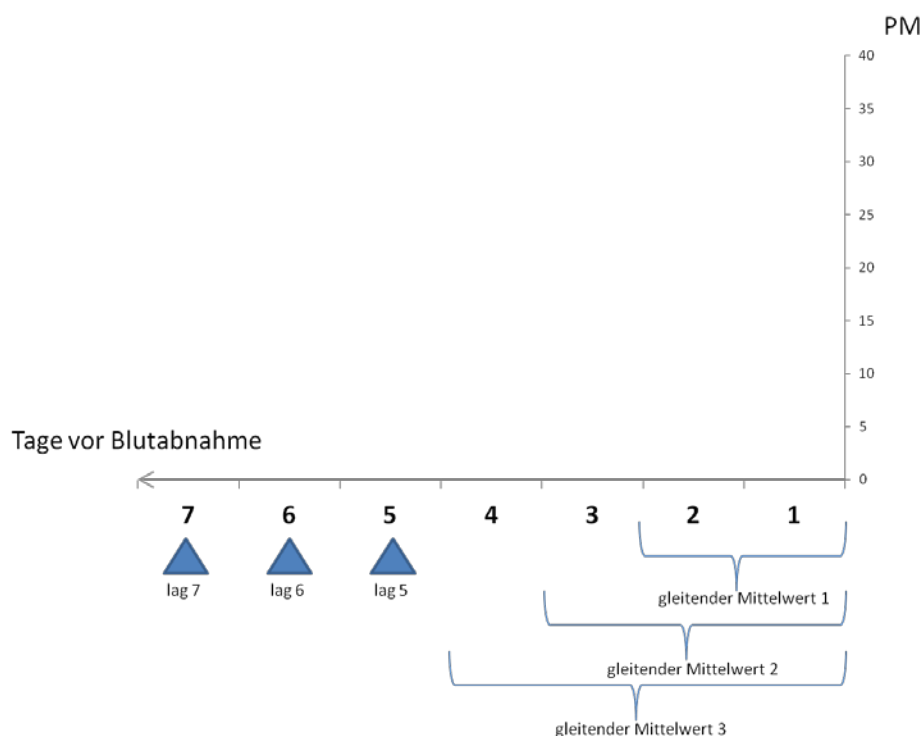


Abbildung 5: Skizze zur Berechnung der gleitenden Mittelwerte und Tagesmittelwerte der PM-Werte für die verschiedenen Zeitabstände (Lags), in Bezug zum Tag der Blutabnahme des jeweiligen Probanden.

Bei den kurz- und mittelfristigen Expositionen wurde der Basiswert für das Raster abgezogen, um die tägliche Variabilität optimal abzubilden.

2.5 Weitere Einflussvariablen

Der Rauchstatus wurde als Raucher, Ex-Raucher (Rauchentwöhnung vor einem Jahr oder mehr) und Nie-Raucher kategorisiert. Für Raucher und Ex-Raucher wurden die Packungsjahre über die Lebenszeit berechnet. Passivrauchexposition zu Hause, am Arbeitsplatz und an anderen Orten sind zu einer Variablen zusammengefasst worden.

Ökonomische Aktivität ist in den Kategorien erwerbstätig, berentet, arbeitslos, nicht erwerbstätig oder Hausfrau/Hausmann operationalisiert worden. Für Subgruppen mit Informationen zu Haushaltsnettoeinkommen wurde das monatliche Äquivalenzeinkommen berechnet: Das Haushaltsnettoeinkommen wurde durch die in Bezug auf ihr Alter gewichteten Haushaltsmitglieder geteilt. Ausbildungsstatus wurde als Anzahl Jahre der Teilnahme an formaler Ausbildung (Schule, Berufsausbildung, Universität) behandelt. Dies entspricht der Internationalen Standard Klassifikation der UNESCO (UNESCO 2015). Körperliche Aktivität wurde definiert als mindestens einmal pro Woche (regelmäßige) sportliche Betätigung. Anthropometrische Messungen (Größe, Gewicht, Taillenumfang) sind nach Studienprotokoll durchgeführt worden. Alkoholkonsum wurde als Aufnahme reinen Ethanols in mL pro Woche in die Analysen aufgenommen. Das Vorhandensein von Diabetes mellitus wurde kombiniert definiert: Im Fragebogen wurde durch die Probanden die Angabe „von einem Arzt diagnostiziert“ gemacht, oder von den angegebenen Medikamenten

war mindestens eines ein Diabetes-Medikament, oder es wurde ein Blutzuckerwert von ≥ 200 mg/dL bzw. ein Nüchternblutzucker von ≥ 126 mg/dL bei der Untersuchung gemessen.

Die Einnahme von Statinen, die eine entzündungshemmende Wirkung haben, wurde über die angegebenen Medikamente, welche nach dem Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index kodiert (WHOC) wurden, identifiziert.

2.6 Statistische Methoden

In die Analysen wurden nur Probanden mit einem hs-CRP Wert < 10 mg/L und einer Leukozytenzahl unter $< 15 \cdot 10^9$ /L einbezogen, da Werte darüber eine akute entzündungshervorrufende Erkrankung implizieren. Nur Probanden mit vollständigen Angaben zu Exposition, Outcome und Kovariablen wurden bei den Analysen berücksichtigt. Probanden, die zwischen Basiserhebung und Zweiterhebung verzogen sind, wurden für diese Analysen nicht berücksichtigt.

Beide Messzeitpunkte der Kohorte wurden zur Analyse der Langzeiteffekte von PM auf die Inflammationsreaktionen mit Hilfe gemischter linearer Modelle (Proc Mixed) einbezogen. Zur Berücksichtigung der Korrelation durch die Aufnahme einer Person mit zwei Messungen in einem Modell wurde ein zufälliger Effekt in das Modell genommen. Ein "compound symmetry covariance"-Muster wurde angenommen unter der Voraussetzung, dass dieselbe Varianz der Outcome-Messungen vorliegt (Pinheiro und Bates 2000).

Alle Outcome Marker (hs-CRP, Leukozyten, Fibrinogen und Thrombozyten) für systemische Inflammation und Koagulation wurden in separaten

Regressionsmodellen gerechnet. Hs-CRP und Fibrinogen wurden log-transformiert, um eine symmetrische Verteilung der Residuen zu erhalten. Diese wurden zur Ergebnisdarstellung rücktransformiert. Leukozyten und Thrombozyten gingen untransformiert in das Modell ein.

Zur Analyse der Langzeiteffekte der verschiedenen Partikelgrößen auf Inflammationsmechanismen wurden die jeweiligen Expositionen in separaten Modellen gerechnet. Ergebnisse zu PM₁₀, PM_{2.5} und PN wurden als prozentuale Veränderung (hs-CRP, Fibrinogen) oder absolute Veränderung (Leukozyten und Thrombozyten) der Marker pro Interquartilsabstand (IQR) der PM-Metrik dargestellt. Die IQR der einzelnen Metriken wurden über die probandenbezogenen Werte über beide Untersuchungszeitpunkte berechnet.

Im Regressionsmodell wurde für den PM-Langzeiteffekt der berechnete 365-Tage-Mittelwert zum jeweiligen Untersuchungstag (Basisuntersuchung und Nachfolgeuntersuchung) der Probanden, an dem die Blutabnahme stattfand, aufgenommen. Dies erfolgte für PM₁₀, PM_{2.5} und PN in gleicher Weise.

Zur Kontrolle für Kurzzeiteffekte wurde der gleitende Mittelwert, 1-3-Tagesmittel vor Untersuchungstag, ins Modell genommen. Dieser Mittelwert zeigte die bestmögliche Modellanpassung (R^2). Alle PM-Expositionsvariablen sind kontinuierlich ins Modell eingegangen.

Personenbezogene Kovarianten wurden basierend auf einem Kausaldiagramm ausgewählt.

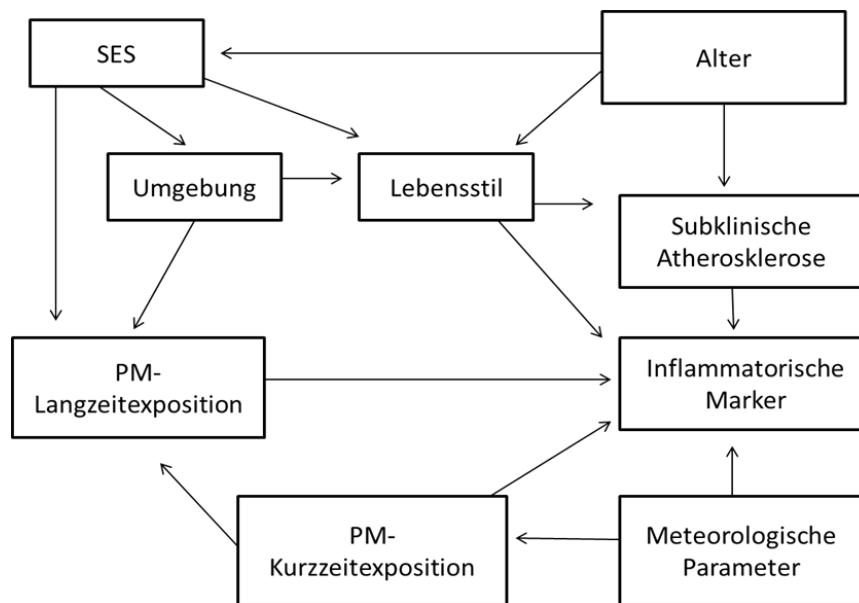


Abbildung 6: Kausal-Diagramm zur Untersuchung der Effekte von Langzeitexpositionen auf inflammatorische Marker. Quelle: Hoffmann et al. 2009

Zeitinvariante Kovariablen waren Geschlecht und Ausbildung. Für eine bessere Modellaufklärung wurde jedoch auch für zeitinvariante Kovariablen adjustiert. Zeitvariante Kovariablen wurden aus der Basiserhebung und der ersten Follow-Up-Untersuchung verwendet: Alter, Rauchstatus, Passivrauchstatus, ökonomische Aktivität, körperliche Aktivität, Body-Mass-Index (BMI), Alkoholkonsum, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Statineinnahme, Jahreszeit, Temperatur (3-Tagesmittel vor Untersuchungstag) und Kurzzeit-PM. Alter, BMI und Packungsjahre sind kontinuierlich und, wenn nötig, als Terme höherer Ordnung in das Modell eingegangen. Um unterschiedliche zeitabhängige Faktoren abzubilden, die nicht mit den Variablen Jahreszeit oder Temperatur erklärt werden konnten, wurde eine Variable berechnet, die jeden Studientag durchzählt, um so den Untersuchungstag der jeweiligen Probanden zu berücksichtigen. Diese Zeittrend-Variable wurde zur optimalen Modellanpassung mit verschiedenen Potenzen in das Modell gegeben.

Zusätzlich wurde untersucht, ob der Untersuchungszeitpunkt (erster Erhebungszeitpunkt, zweiter Erhebungszeitpunkt) als weitere Variable aufgenommen werden sollte oder alleinig zu einer besseren Modellaufklärung führt.

In das finale Modell sind nur die Variablen eingegangen, die Einfluss auf die Effektschätzung hatten. Zu Zwecken dieser Überprüfung wurden die Variablen in Gruppen in das leere Modell gegeben. Nach der ersten Selektionsstufe wurden die resultierenden Variablen in das volle Modell gegeben und nach Einfluss auf den Schätzer selektiert. Die vollen Modelle, die dann für alle Marker und PM/PN gerechnet wurden, waren adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert), Zeittrend und Zeitpunkt. Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankung, Äquivalenzeinkommen (Haushalt/monatlich), ökonomische Aktivität, körperliche Aktivität, Alkohol und Passivrauchexposition sind nicht in das finale Modell eingegangen, da sie keinen Einfluss auf die Assoziation zeigten und auch nicht zur Modellaufklärung beitrugen.

Keine der getesteten Kurzzeitexpositionen hatte Einfluss auf den Schätzer. Der in das Modell aufgenommene 1-3 Tage gleitende Mittelwert wurde in das finale Modell aufgenommen, da dieser am ehesten Einfluss zeigte. Als Zeitvariabilitätsvariablen sind Zeitpunkt und Zeittrend (linear) aufgenommen worden. Dies war ein Ergebnis aus Sensitivitätsanalysen, die zur Modelanpassung durchgeführt wurden (vgl. Tabelle 7 auf Seite 50 und Tabelle 8 auf Seite 52).

Um mögliche Effektmodifikation zu testen, wurden stratifizierte Modelle für Geschlecht, Alter (<60, ≥60), Rauchstatus (Nie-Raucher, Ex-Raucher, Raucher), Diabetes (ja, nein), BMI (<27 kg/m²; ≥27 kg/m²), Statineinnahme (ja, nein), ökonomische Aktivität (erwerbstätig, berentet, arbeitslos, nicht erwerbstätig), koronare Herzkrankheit (KHK) bei Basiserhebung (ja, nein) gerechnet. Diese wurden anschließend über Interaktionen analysiert. Das Interaktionsmodell für hs-CRP und Geschlecht wurde zusätzlich stratifiziert nach Diabetes-Status (ja; nein) gerechnet.

Um zu überprüfen, ob Effektschätzer von Personen, die potentiell mehr Zeit am Wohnort verbringen (länger als 1 Jahr retrospektiv nicht erwerbstätig), sich von Personen unterscheiden, die erwerbstätig sind, wurden die Schätzer für diese beiden Populationen verglichen. Angaben hierzu lagen nur zu Baseline vor und wurden daher am Querschnittsdatensatz berechnet.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurden für beide Messzeitpunkte getrennte lineare Regressionen gerechnet, also zwei Querschnittsdatenanalysen durchgeführt.

Alle Analysen wurden mit SAS (Version 9.2; SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Aus dem beschriebenen Vorgehen für die Analysen (Probanden mit vollständigen Angaben zu allen einbezogenen Variablen, keine akute oder chronische Inflammation, nicht zwischen Baseline und Follow-Up verzogen) verbleiben $n = 3275$ für den ersten Erhebungszeitpunkt und $n = 3213$ für den zweiten Erhebungszeitpunkt und somit ein Gesamt-N von 6488 im Analysedatensatz.

3.1. Deskription der Studienteilnehmer und Expositionen

Während für hs-CRP und die Leukozytenanzahl der Median zu beiden Messzeitpunkten ähnlich war, wurde für Fibrinogen ein leicht höherer Wert bei der Zweiterhebung im Vergleich zur Basiserhebung beobachtet (Tab. 2). Die Thrombozytenanzahl war hingegen zur Basiserhebung etwas höher. Die meisten Probanden waren zur Basiserhebung berufstätig (42,0 %) oder berentet (38,1 %) und haben mehr als 11 Jahre formale Bildung (90,6 %) erhalten. Zum zweiten Erhebungszeitpunkt waren weniger Probanden Raucher und mehr Ex-Raucher, verglichen mit dem ersten Erhebungszeitpunkt. Auch die Passivrauchexposition war geringer. Der Alkoholkonsum war zum zweiten Erhebungszeitpunkt im Median deutlich höher (Tab. 2).

Tabelle 2: Charakteristiken der Studienpopulation bei der Baseline und Follow-up Untersuchung

	Baseline n =3275	Follow-up n =3213
hs-CRP (mg/dL) [Median (IQR ^a)]	0,14 (0,2)	0,15 (0,2)
Fibrinogen (mg/dL) [Median (IQR)]	323 (95)	363,2 (93)
Leukozyten (Anzahl*10 ⁹ /L) [Mittelwert (SD ^b)]	7 (2)	6 (2)
Thrombozyten (Anzahl*10 ⁹ /L) [Mittelwert (SD)]	257 (59)	240 (60)
Männlich [n (%)]	1649 (50,4)	1611 (49,4)
Alter (Jahre) [Mittelwert (SD)]	59,5 (7,6)	64,8 (7,6)
Ökonomische Aktivität ^c [n (%)]		
berufstätig	1365 (42,0)	1299 (41,8)
Hausfrau ohne Beschäftigung	471 (14,4)	444 (14,3)
berentet	1247 (38,1)	1179 (38,0)
arbeitslos	192 (5,9)	184 (5,9)
Bildung ^d		
≤10 Jahre	308 (9,4)	313 (9,7)
11 – 13 Jahre	1827 (55,8)	1793 (55,8)
14 – 17 Jahre	751 (22,9)	739 (23,0)
≥18 Jahre	389 (11,9)	368 (11,5)

Rauchstatus [n (%)]		
Raucher	700 (21,3)	551 (17,2)
Ex-Raucher ≥ 1 Jahr	1152 (35,2)	1,278 (39,8)
Nie-Raucher	1423 (43,5)	1384 (43,1)
Passivrauchexposition [n (%)]	1125 (34,4)	786 (24,5)
Body Mass Index (kg/m ²) [Mittelwert (SD)]	27,8 (4,6)	28,3 (4,8)
Körperliche Aktivität ^e [n. (%)]	1608 (49,1)	1530 (47,6)
Alkoholkonsum pur (mL/Woche) ^f [Median (IQR)]	13,9 (66,7)	22,5 (80,6)
Koronare Herzerkrankung ^g [n (%)]	183 (5,6)	244 (7,6)
Statineinnahme [n (%)]	401 (13,0)	736 (23,0)

a) Interquartile range (Interquartilsabstand); b) Standard Deviation (Standardabweichung); c) Angabe zu Baseline d) International Standard Classification of Education 1997, e) mindestens einmal pro Woche f) mL/Woche Ethanol g) Koronare Herzkrankheit: akuter Myokardinfarkt, Bypass, Stent oder Ballonkatheter

Tabelle 3 gibt eine Übersicht zu den Expositionsverläufen zu den beiden Erhebungszeiträumen. Die mittleren 365-Tage-Expositionen zeigten höhere Werte zu Baseline als zum Zeitpunkt der Follow-Up Erhebung. PM₁₀ und PM_{2.5} waren hoch miteinander korreliert (Spearman's Korrelationskoeffizient = 0,9), während PN nur schwach mit PM₁₀ und PM_{2.5} korrelierte.

Tabelle 3: Beschreibung der probandenbezogenen Langzeit- (365-Tage-Mittelwert) und Kurzzeit-Expositionen (1-3 Tage gleitender Mittelwert) gegenüber Luftverschmutzungskonzentrationen und Temperatur für die Basiserhebung (Dezember 2000 – Juli 2003) und Zweiterhebung (Dezember 2006 – August 2008).

	Zeitpunkt	Mittelwert	+/- SD	Median	Q1 / Q3	Min. / Max.
Langzeit-PM₁₀ (IQR=4,0 µg/m³)	Baseline	20,7	2,5	15,5	18,5 / 22,5	15,5 / 29,1
	Follow-up	19,8	3,1	19,6	17,2 / 21,3	15,1 / 34,2
Kurzzeit-PM₁₀	Baseline	20,9	9,6	18,9	14,0 / 25,3	4,6 / 93,2
	Follow-up	18,7	9,7	16,0	12,0 / 22,7	3,6 / 81,0
Langzeit-PM_{2.5} (IQR=2,4 µg/m³)	Baseline	16,7	1,6	16,5	15,5 / 17,9	13,3 / 22,1
	Follow-up	15,6	1,4	15,5	14,5 / 16,6	12,7 / 19,8
Kurzzeit-PM_{2.5}	Baseline	16,9	8,3	14,9	11,1 / 20,3	4,1 / 80,1
	Follow-up	15	8,6	12,5	9,2 / 18,1	3,3 / 76,2

Langzeit-PN (IQR 2,7 10⁴/mL)	Baseline	8,8	2,0	8,7	7,3 / 1,0	4,9 / 1,8
	Follow-up	7,7	1,7	7,5	6,4 / 8,8	4,5 / 1,6
Kurzzeit-PN	Baseline	8,5	3,0	8,0	6,4 / 1,0	0,3 / 2,7
	Follow-up	7,6	2,8	7,1	5,7 / 8,9	1,7 / 3,7
Temperatur (Tagesmittel in °C)	Baseline	10,3	7,8	10,2	4,8 / 16,0	-11,2 / 29,4
	Follow-up	10,8	6,4	10,4	5,8 / 15,7	-3,7 / 29,6

3.3 Ergebnisse der Analysen zu Assoziationen von PM₁₀, PM_{2.5} und PN auf Marker systemischer Inflammation und Koagulation

Im kruden Modell waren Assoziationen für alle untersuchten Langzeitexpositionen (PM₁₀, PM_{2.5} und PN) mit hs-CRP (Abb. 4) zu beobachten. Ein Anstieg des 365-Tage-PM_{2.5} Mittelwertes um 2,4 µg/m³ (IQR) bewirkte einen Anstieg des hs-CRP-Level um 7,8 % (95 % KI 3,2 % – 12,7 %) im kruden Modell. Dieser Effekt wurde im volladjustierten Modell auf 5,4 % (95 % KI 0,6 % – 10,5 %) abgeschwächt. Auch für PM₁₀ und PN wurden die Effektschätzer nach unten korrigiert.

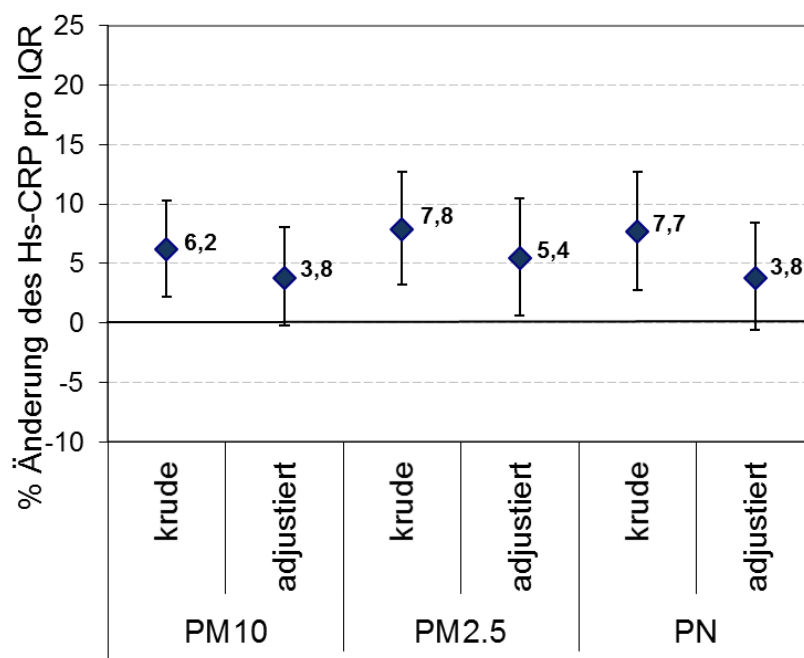


Abbildung 7: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die kruden und adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und hs-CRP; angegeben als %-Änderung pro IQR des PM. Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) und Zeittrend und Zeitpunkt.

Fibrinogen war im kruden Modell mit PN, den Ultrafeinpartikeln, assoziiert [1,5 % (95 % KI 0,4 % – 2,5 %)] (Abb. 8). Die Effektschätzer wurden im volladjustierten Modell um 0,5 % Prozentpunkte auf 1 % Anstieg (95 % KI 0,0 % – 2,0 %) pro Anstieg um den IQR des PN ($2.7 \cdot 10^4/\text{mL}$) reduziert. Für PM_{10} und $\text{PM}_{2.5}$ wurden weder im kruden noch im adjustierten Modell relevante Effekte beobachtet.

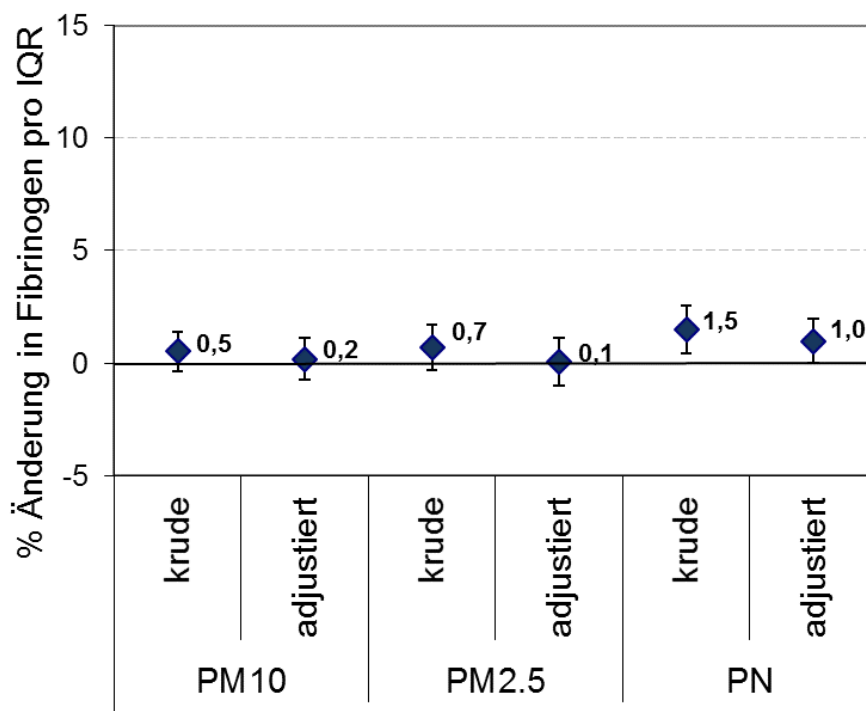


Abbildung 8: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die kruden und adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Fibrinogen; angegeben als %-Änderung pro IQR des PM. Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) und Zeittrend und Zeitpunkt.

Für die Leukozytenanzahl wurden sehr geringe bis keine Effekte in den kruden Modellen sowie den adjustierten Berechnungen (Abb. 9) beobachtet. Im kruden Modell für die PN lag der Schätzer bei $0,1 \cdot 10^9/\text{L}$ (95 % KI $0,0 \cdot 10^9/\text{L} - 0,02 \cdot 10^9/\text{L}$).

Dieser Schätzer war als Änderung der Leukozytenanzahl pro IQR der PN angegeben und entsprach demnach einem Anstieg um $0,1 \cdot 10^9/\text{L}$ Leukozyten bei einem Anstieg der PN um den IQR.

Ähnliches war für $\text{PM}_{2.5}$ ($0,1 \cdot 10^9/\text{L}$ [95 % KI $0,0 \cdot 10^9/\text{L} - 0,02 \cdot 10^9/\text{L}$]) zu beobachten. Auch für die adjustierten Modelle waren keine relevanten Änderungen der Leukozytenanzahl zu beobachten. Die Leukozyten wurden auf Grund dieser Resultate bei den Sensitivitätsanalysen nicht weiter einbezogen.

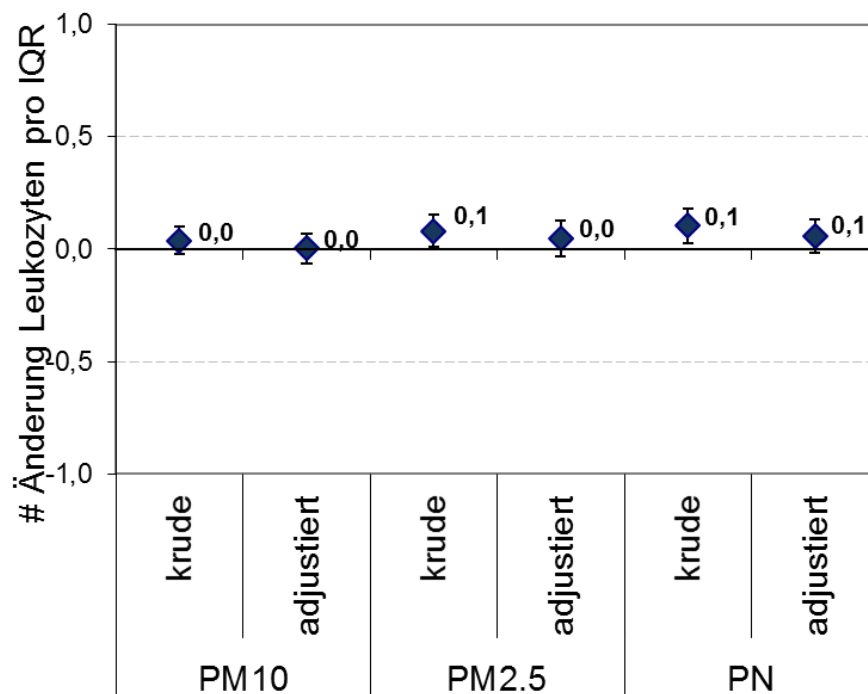


Abbildung 9: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die kruden und adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Leukozyten; angegeben als Anzahl-Änderung pro IQR des PM. Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) und Zeittrend und Zeitpunkt.

Im kruden Modell stieg die Anzahl der Thrombozyten bei PM_{10} um $2,1 \cdot 10^9/\text{L}$ [95 % KI $0,1 \cdot 10^9/\text{L} - 4,1 \cdot 10^9/\text{L}$] und bei $\text{PM}_{2.5}$ um $5,0 \cdot 10^9/\text{L}$ (95 % KI $2,6 \cdot 10^9/\text{L} - 7,3 \cdot 10^9/\text{L}$) für den jeweiligen IQR der Exposition (Abb. 10). Die Adjustierung

reduzierte den Effektschätzer für PM_{10} ($1,5 \cdot 10^9/L$ [95 % KI $-0,7 \cdot 10^9/L - 3,6 \cdot 10^9/L$]) und $PM_{2.5}$ ($4,0 \cdot 10^9/L$ [95 % KI $1,4 \cdot 10^9/L - 6,6 \cdot 10^9/L$]) um $0,6 \cdot 10^9$ bzw. $1 \cdot 10^9$, während dieser für PN eher unverändert blieb.

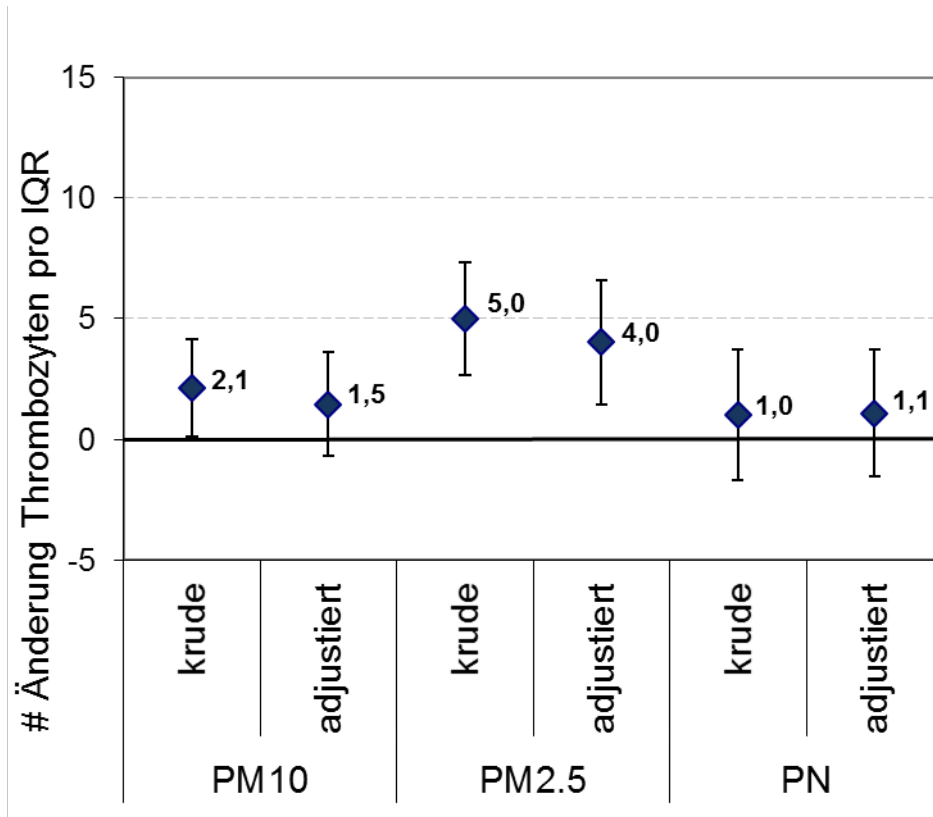


Abbildung 10: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die kruden und adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Thrombozyten; angegeben als Anzahl-Änderung pro IQR des PM. Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) und Zeittrend und Zeitpunkt.

3.3 Ergebnisse Sensitivitätsanalysen zu Effektmodifikation

3.3.1 Hs-CRP

Die Analysen zu Effektmodifikationen zeigten, dass nur Männer einen Anstieg in hs-CRP für Langzeitexpositionen gegenüber $PM_{2.5}$ und PN aufwiesen (Abb. 11). Für $PM_{2.5}$ lag für die Männer der Anstieg bei 10 % (95 % KI 3,8 % – 16,6 %) pro Anstieg um $2,4 \mu g/m^3$ des $PM_{2.5}$ und bei PN bei 7,0 % (95 % KI 1,2 % – 13,2 %) pro Anstieg um den IQR der PN. Für Frauen waren Schätzer für alle PM/PN geringer als für Männer (Abb. 11). Für PM_{10} beobachteten wir einen deutlich geringeren Unterschied in den Effektschätzern für Männer 4,2 % (95 % KI -1,1 % – 9,8 %) und Frauen 3,4 % (95 % KI -2,0 % – 9,1 %).

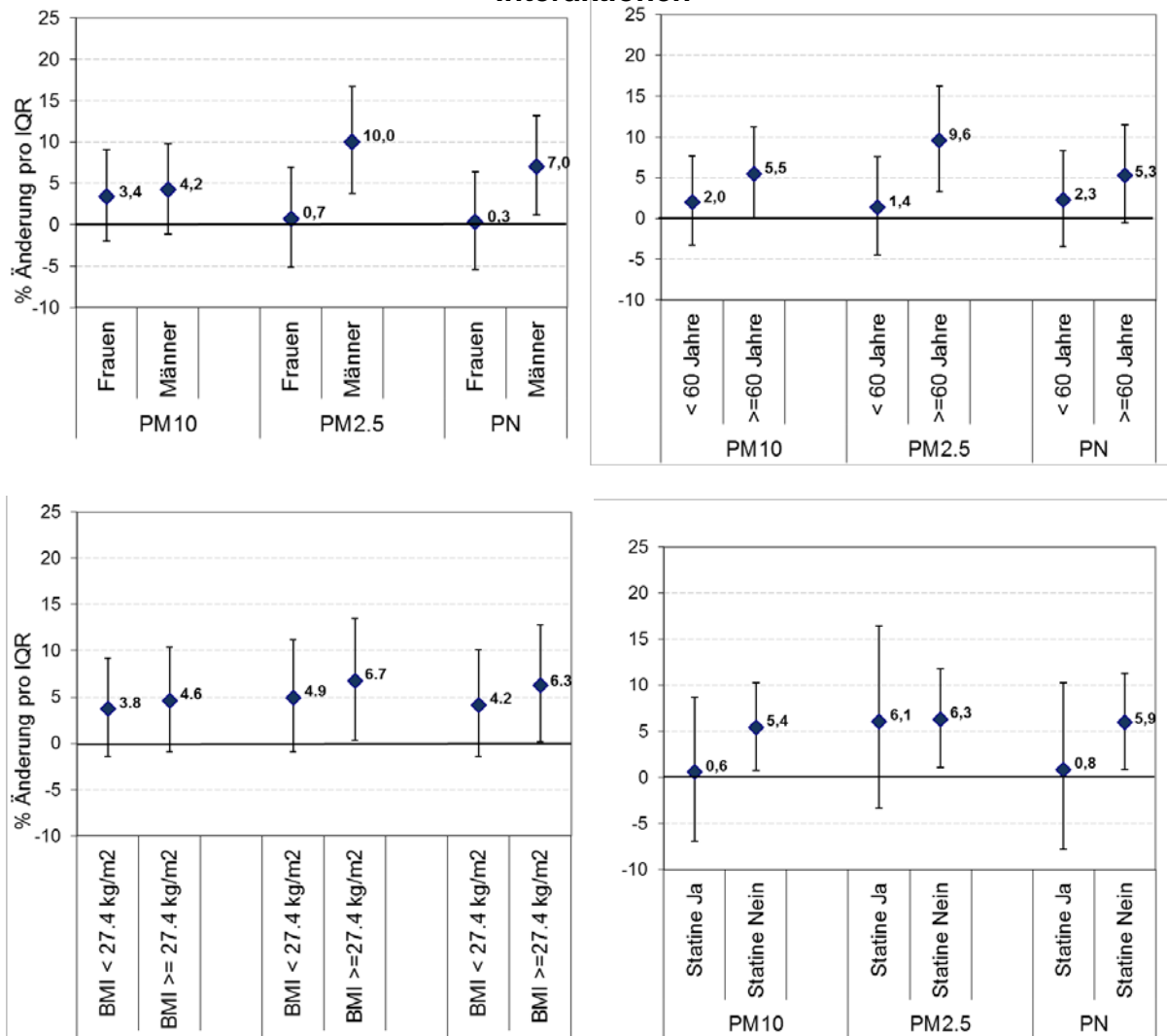
Personen über 60 Jahre zeigten eher Assoziationen als jüngere. Für PM_{10} war ein höherer Effekt für die Älteren als für Personen unter 60 zu beobachten: 5,5 % (95 % KI 0,1 % – 11,2 %) gegenüber 2,0 % (95 % KI -3,2 % – 7,6 %) für $PM_{2.5}$ und 9,6 % (95 % KI 3,3 % – 16,3 %) gegenüber 1,4 % (95 % KI -4,4 % – 7,9 %). Für die BMI-Gruppe $<27,4 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 27,4 \text{ kg/m}^2$ überlappten die Konfidenzintervalle deutlich. Tendenziell zeigten Personen mit höherem BMI höhere prozentuale Anstiege in hs-CRP als die mit geringerem BMI (Abb. 11). Für Statineinnahme war lediglich bei Exposition gegenüber PM_{10} ein Unterschied in den Effekten sichtbar. Es zeigte sich ein höherer Anstieg von hs-CRP bei Personen, die keine Statine einnahmen [5,4 % (95 % KI 0,7 % – 10,3 %)] gegenüber Personen, die Statine einnahmen [0,6 % (95 % KI -6,9 % – 8,7 %)].

Personen mit bekannter KHK zeigten eine deutliche Effektmodifikation für die Langzeitexposition gegenüber $PM_{2.5}$: 22,6 % Anstieg (95 % KI 0,7 % – 49,4 %) in hs-CRP pro IQR des $PM_{2.5}$. Das Konfidenzintervall für die Gruppe von Personen,

die keine KHK hatten, war im Vergleich enger, da hier mehr Probanden in dieser Gruppe waren [5,2 % (95 % KI 0,0 % – 10,7 %)]. Für $PM_{2.5}$ wurden ähnliche Effekte bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern beobachtet wie für Probanden mit bzw. ohne KHK. Für PN war der Effekt für Diabetiker jedoch deutlich geringer als für Nicht-Diabetiker: 0,8 % Anstieg (95 % KI -10,2 % – 13,0 %) gegenüber 7,8 % Anstieg (95 % KI 2,7 % – 13,2 %), wobei die KI überlappten.

Hs-CRP

Interaktionen



Stratifikationen

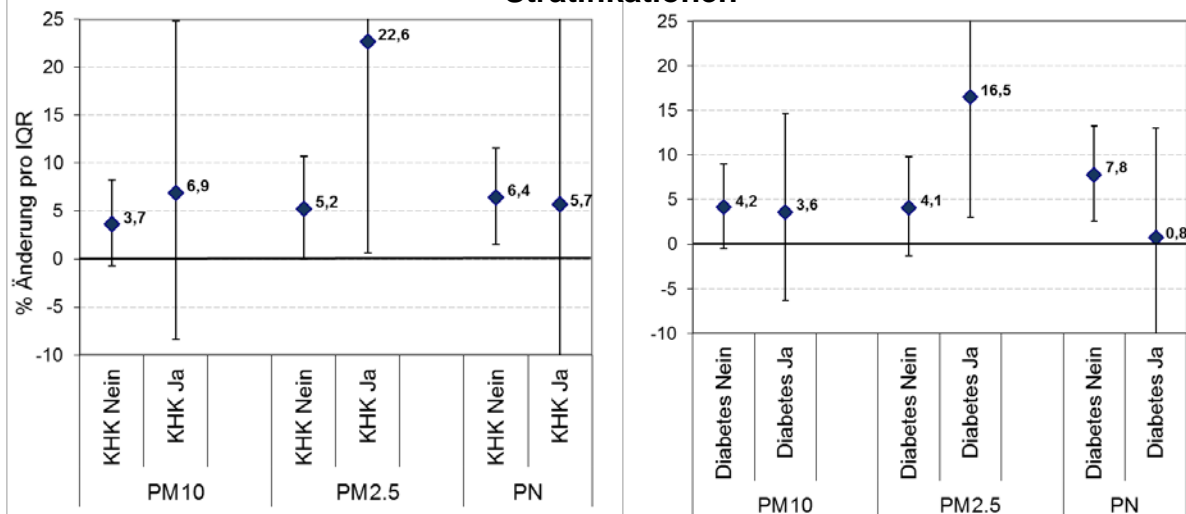


Abbildung 11: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und hs-CRP getrennt für Geschlecht, Alter, BMI, Statineinnahme, KHK, Diabetes; angegeben als prozentuale Änderung pro IQR des PM. Adjustiert für Alter Geschlecht, Body-Mass-Index (bzw. als Interaktionsterme im jeweiligen Modell), Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5-Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) und Zeittrend und Zeitpunkt.

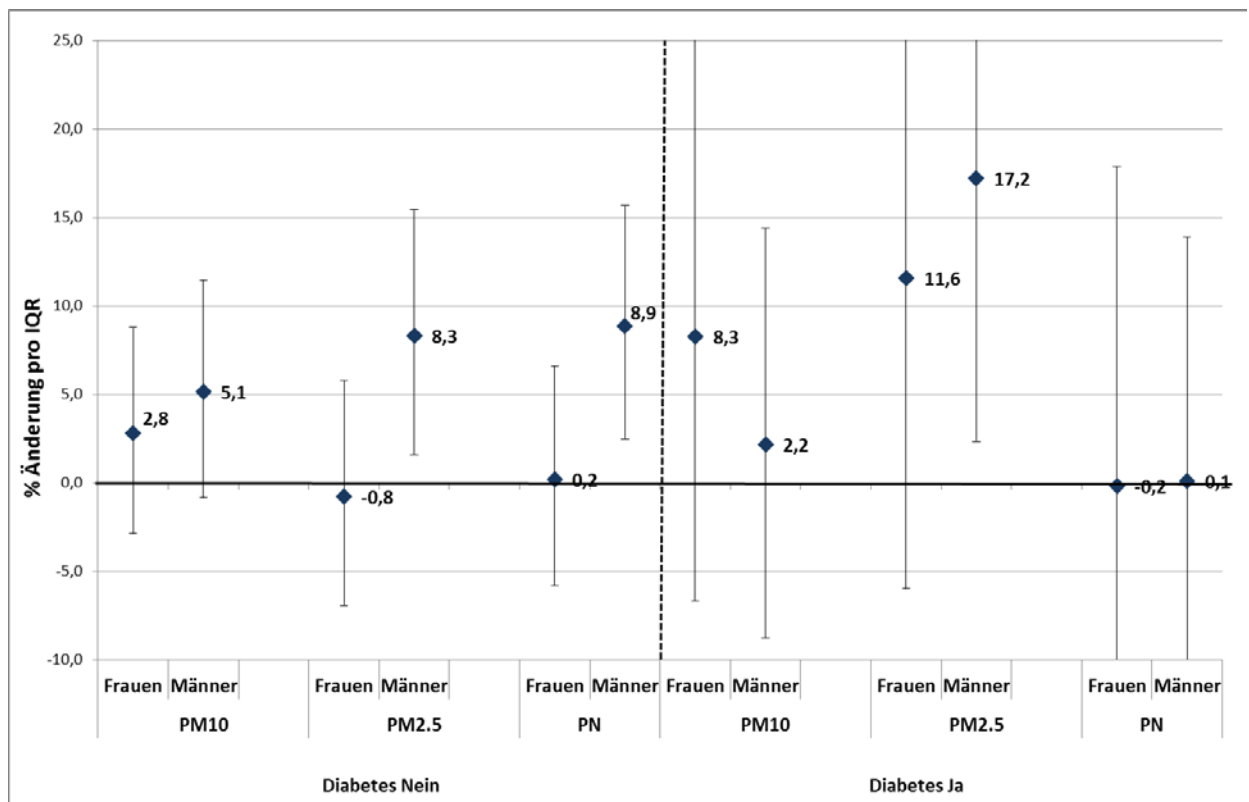


Abbildung 12: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und hs-CRP getrennt für Geschlecht und Diabetes; angegeben als Prozentuale Änderung pro IQR des PM. Adjustiert für Alter Geschlecht, Body-Mass-Index (bzw. als Interaktionsterme im jeweiligen Modell), Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5-Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) und Zeittrend und Zeitpunkt.

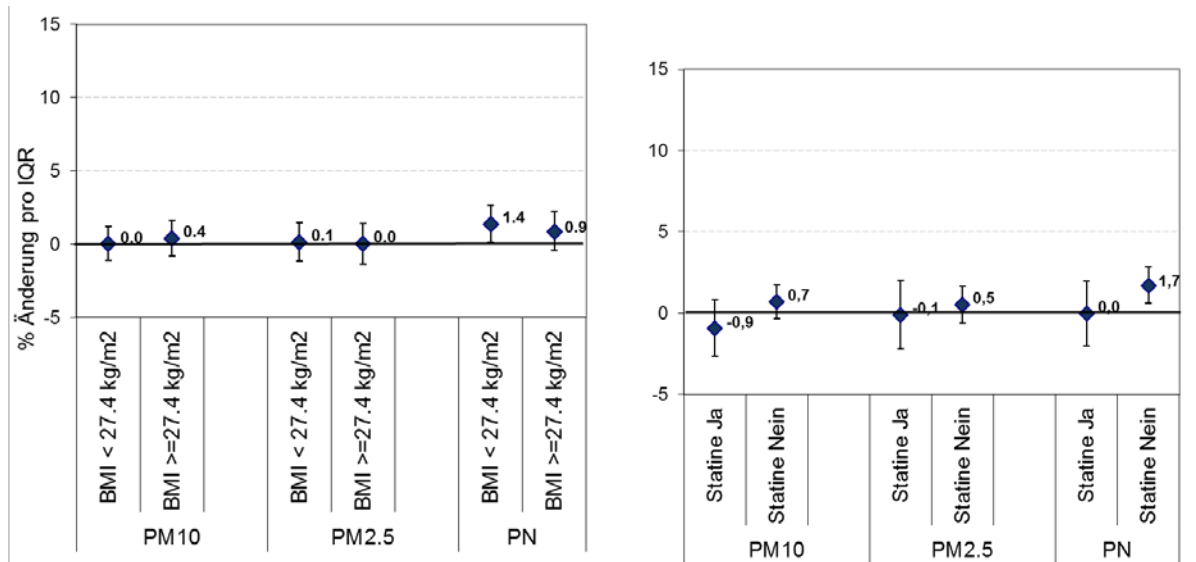
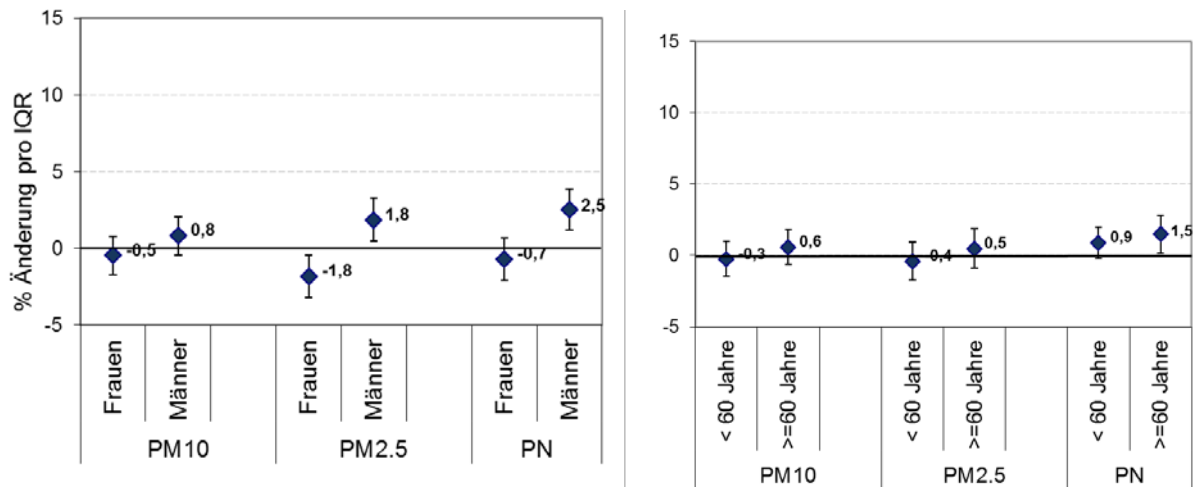
Insgesamt hatten $n=637$ (9,9 %) Männer und $n=386$ (6,0 %) Frauen Diabetes. Die Interaktionsmodelle für hs-CRP und Geschlecht, stratifiziert nach Diabetes-Status, zeigten in der Population der Probanden ohne Diabetes ähnliche Unterschiede in den Effekten für Männer und Frauen wie im Interaktionsmodell der Gesamtpopulation (Abb. 12). In der Population der Diabetiker war im Gegensatz dazu für PM_{10} ein geringerer Effektschätzer für Männer zu beobachten, für $PM_{2.5}$ war der Effekt auch in Nicht-Diabetikern bei Männern deutlich höher als bei Frauen. Für Diabetiker haben wir keine Assoziation mit PN gesehen; dies galt gleichermaßen für Männer und Frauen.

3.3.2 Fibrinogen

Für die Analysen zu Effektmodifikationen hinsichtlich Fibrinogen und den PM-Metriken sind insbesondere die gemachten Beobachtungen zu Geschlecht und vorbekannter KHK hervorzuheben (Abb. 13). Für männliche Probanden war eine positive Assoziation [1,8 % (95 % KI 0,5 % – 3,2 %)] für PM_{2.5} und Fibrinogen zu sehen, während für weibliche Probanden eine negative Assoziation [-1,8 % (95 % KI -0,5 % – 3,2 %)] beobachtet wurde. Eine ähnliche Tendenz wurde auch für PN und Geschlecht beobachtet, jedoch war die Assoziation für Männer deutlich [2,5 % (95 % KI 1,2 % – 2,5 %)], für Frauen jedoch nicht [-0,7 % (95 % KI -2,0 % – 0,6 %)]. Die Konfidenzintervalle überlappten nicht und somit konnte eine Indikation einer Effektmodifikation für PM_{2.5} und PN durch Geschlecht angenommen werden. Für Probanden mit vorbekannter KHK wurde ebenfalls eine Assoziation mit PM_{2.5} von 5,6 % (95 % KI -0,9 % – 10,7 %) beobachtet, jedoch nicht für Personen ohne vorbekannte KHK [-0,3 % (95 % KI -1,4 % – 0,9 %)]. Die Konfidenzintervalle überlappten nur knapp, tendenziell konnte auch hier eine Indikation für eine Effektmodifikation angenommen werden.

Fibrinogen

Interaktionen



Stratifikationen

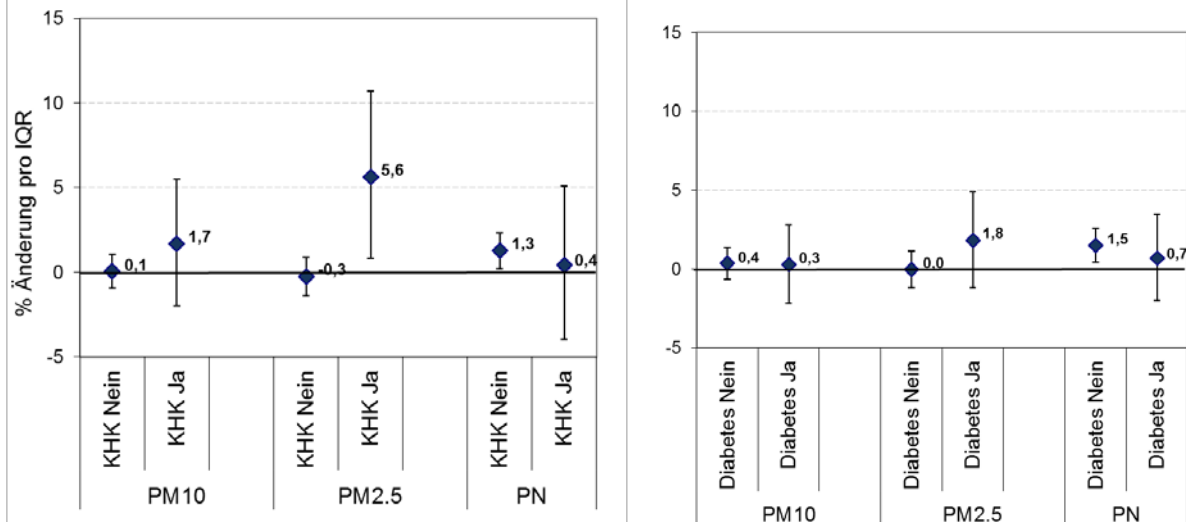


Abbildung 13: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Fibrinogen getrennt für Geschlecht, Alter, BMI, Statineinnahme, KHK, Diabetes; angegeben als prozentuale Änderung pro IQR des PM. Adjustiert für Geschlecht, Body-Mass-Index (bzw. als Interaktionsterme im jeweiligen Modell), Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5-Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) und Zeittrend und Zeitpunkt.

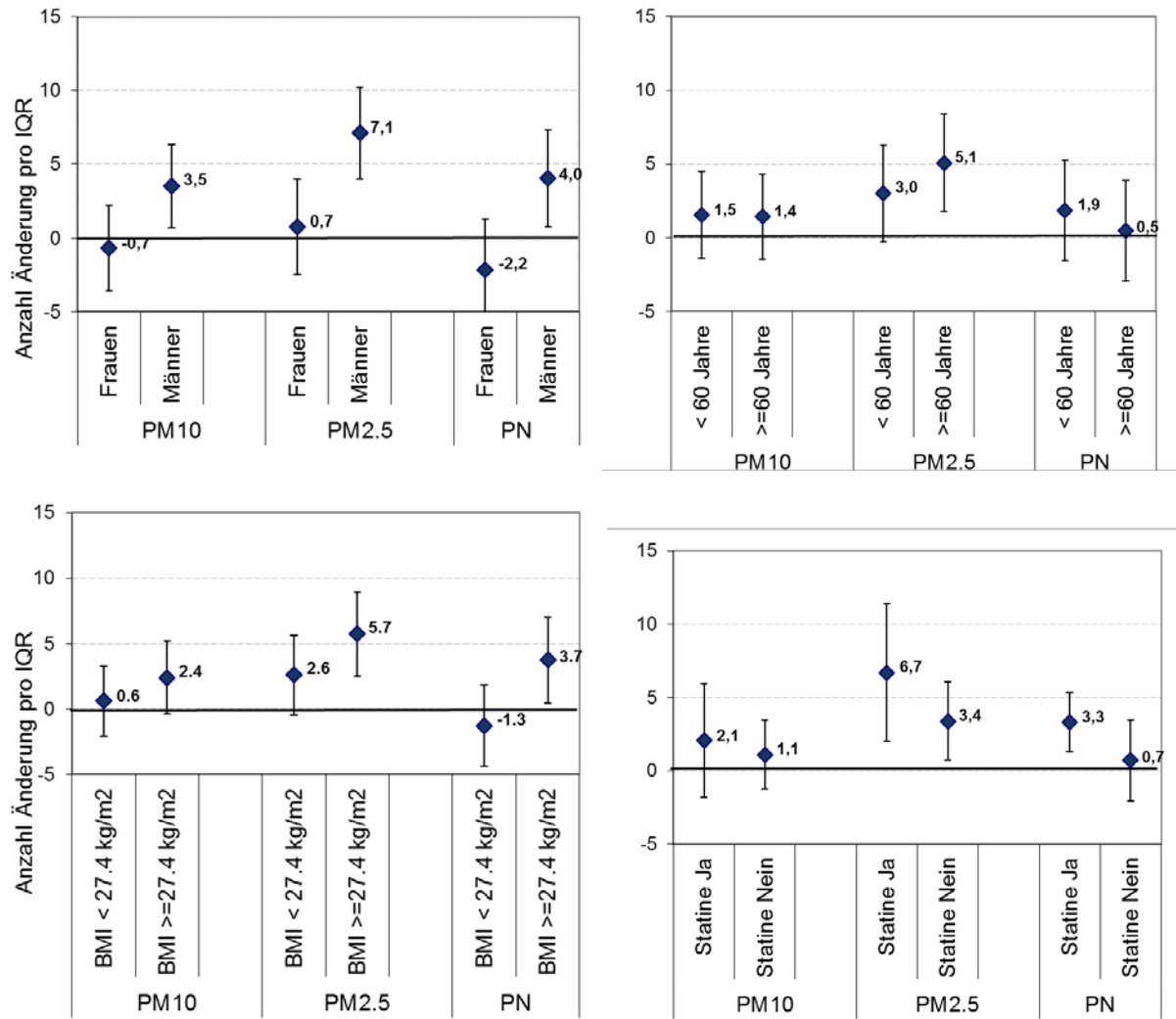
3.3.3 Thrombozyten

Für die Analysen zu Effektmodifikationen zur Thrombozytenanzahl und den untersuchten Partikeln waren für alle Parameter Indikationen für das Vorliegen einer Effektmodifikation zu beobachten (Abb. 14). Für männliche Probanden waren positive Effektschätzer sowohl für PM_{10} [$3,5 \cdot 10^9/L$ (95 % KI $0,7 \cdot 10^9/L - 6,4 \cdot 10^9/L$)], $PM_{2.5}$ [$7,1 \cdot 10^9/L$ (95 % KI $3,9 \cdot 10^9/L - 10,3 \cdot 10^9/L$)] als auch für PN [$4,0 \cdot 10^9/L$ (95 % KI $0,7 \cdot 10^9/L - 7,3 \cdot 10^9/L$)] zu beobachten, während für weibliche Probanden negative Schätzer beobachtet wurden (Abb. 14). Am deutlichsten war ein Indikation für eine Effektmodifikation für Alter mit $PM_{2.5}$ zu beobachten, jedoch überlappten die Konfidenzintervalle der beiden Gruppen. Bei PM_{10} waren für beide Alterskategorien ähnliche Schätzer für jüngere $1,5 \cdot 10^9/L$ (95 % KI $-1,3 \cdot 10^9/L - 4,4 \cdot 10^9/L$) verglichen mit älteren $1,4 \cdot 10^9/L$ (95 % KI $-1,4 \cdot 10^9/L - 4,3 \cdot 10^9/L$) Probanden zu beobachten. Für PN war eine geringere Assoziation für Probanden höheren Alters $0,5 \cdot 10^9/L$ (95 % KI $-2,9 \cdot 10^9/L - 3,8 \cdot 10^9/L$) als für jüngere $1,9 \cdot 10^9/L$ (95 % KI $-1,5 \cdot 10^9/L - 5,2 \cdot 10^9/L$) zu beobachten. Deutlicher war die Tendenz für Probanden mit höherem BMI über alle PM-Metriken. Hier waren für alle Partikelgrößen höhere Schätzer beobachtet worden. Für $PM_{2.5}$ waren auch bei den Interaktionsanalysen zur Statineinnahme Anzeichen einer Effektmodifikation zu sehen: Probanden, die Statine einnahmen, zeigten einen Anstieg von $6,7 \cdot 10^9/L$ (95 % KI $2,0 \cdot 10^9/L - 11,4 \cdot 10^9/L$) pro IQR des $PM_{2.5}$ ($2,4 \mu g/m^3$), während Probanden ohne Statineinnahme einen Anstieg um $3,4 \cdot 10^9/L$ (95 % KI $0,6 \cdot 10^9/L - 6,1 \cdot 10^9/L$) pro IQR des $PM_{2.5}$ aufwiesen. Für PM_{10} war zwar eine ähnliche Tendenz zu beobachten, aber ein geringerer Unterschied in der Effektgröße, während die Effekte für PN für die beiden Gruppen sehr gering und von ähnlicher Höhe waren. Für Probanden mit vorbekannter KHK war ein Schätzer für $PM_{2.5}$ von

$8,1 \cdot 10^9/\text{L}$ (95 % KI $-2,2 \cdot 10^9/\text{L} - 18,3 \cdot 10^9/\text{L}$) zu beobachten, während Probanden ohne vorbekannte KHK einen geringeren Effektschätzer hatten, jedoch mit einem engeren Konfidenzintervall $3,7 \cdot 10^9/\text{L}$ (95 % KI $1,0 \cdot 10^9/\text{L} - 6,4 \cdot 10^9/\text{L}$). Für die Diabetiker waren geringere Effekte für $\text{PM}_{2.5}$ zu beobachten und höhere für PN als für Nicht-Diabetiker. Auch hier waren die Konfidenzintervalle für die Population der Diabetiker aufgrund der geringen Gruppenbesetzung breit.

Thrombozyten

Interaktionen



Stratifikation

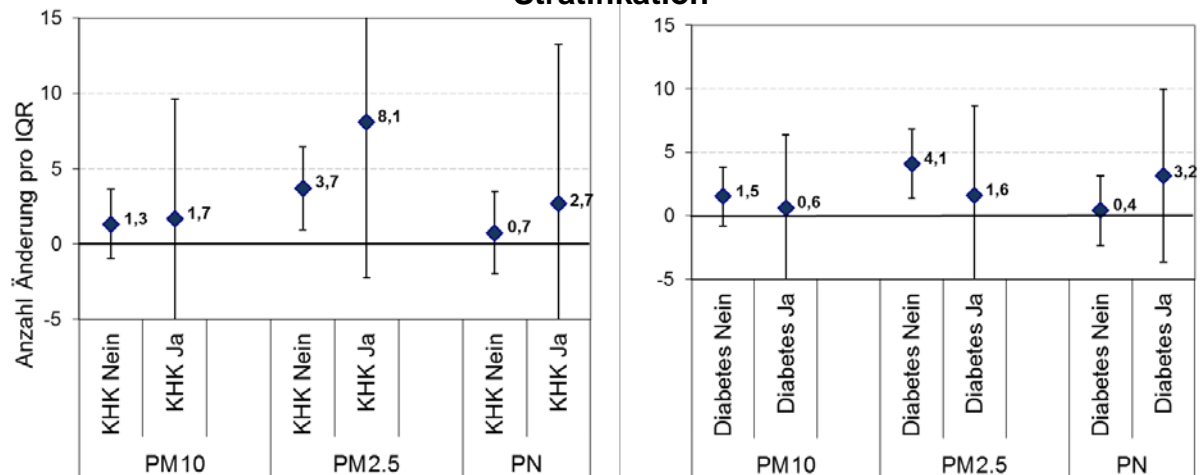


Abbildung 14: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Thrombozyten, stratifiziert für Geschlecht, Alter, BMI, Statineinnahme, KHK, Diabetes; angegeben als Änderung der Anzahl pro IQR des PM. Adjustiert für Geschlecht, Body-Mass-Index (bzw. als Interaktionsterme im jeweiligen Modell), Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5-Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) und Zeittrend und Zeitpunkt.

3.3.4 Ergebnisse von weiteren Sensitivitätsanalysen

3.3.4.1 Querschnittsanalysen für die Basiserhebung und für die Follow-Up Erhebung

Für alle Marker und Expositionen konnten zu Baseline in den vollen Modellen höhere Effektschätzer beobachtet werden als zu Follow-Up. Zu Baseline war hs-CRP mit PN assoziiert, Fibrinogen mit allen Expositionen und die Thrombozytenanzahl mit PM_{2.5} (Tab. 4). Die Analysen für die Leukozytenanzahl ergaben ähnlich geringe und vergleichbare Schätzer für beide Zeitpunkte (hier nicht dargestellt) wie die Analysen mit den gemischten linearen Modellen. Die Schätzer wurden für dieselben IQRs berechnet wie bei den Modellen mit beiden Messzeitpunkten.

Tabelle 4: Ergebnisse der linearen multivariaten Regressionsanalysen getrennt nach Erhebungszeitpunkt (Baseline und Follow-Up)*

	% Änderung pro IQR (95 % KI %)	
hs-CRP	Baseline	Follow-Up
PM ₁₀	3,5 (-2,5 – 10,0)	1,8 (-3,3 – 7,1)
PM _{2.5}	4,4 (-2,0 – 11,3)	-1,0 (-7,2 – 5,6)
PN	5,8 (0,5 – 11,3)	-0,1 (-5,4 – 5,4)
Fibrinogen		
PM ₁₀	1,4 (0,2 – 2,6)	0,0 (-1,3 – 1,3)
PM _{2.5}	1,7 (0,4 – 3,0)	-0,8 (-2,5 – 0,9)
PN	1,5 (0,4 – 2,5)	0,1 (-1,3 – 1,5)
	Anzahl Änderung pro IQR (95 % KI)	
Thrombozyten	Baseline	Follow-Up
PM ₁₀	2,7 (-0,7 – 6,1)	-2,0 (-5,1 – 1,2)
PM _{2.5}	4,1 (0,5 – 7,6)	-1,0 (-5,1 – 3,0)
PN	2,1 (-0,8 – 5,0)	-0,5 (-3,8 – 2,8)

*Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) und Zeittrend.

3.3.4.2 Analyse für Probanden, die potentiell mehr Stunden am Wohnort verbringen (Nicht-Erwerbstätige)

Für die Sensitivitätsanalyse zu Personen, die länger als ein Jahr vor der Basiserhebung nicht erwerbstätig waren und Personen, auf welche dies nicht zutraf, lagen die entsprechenden Informationen in dieser Form nur für Baseline vor. Daher wurden die Analysen anhand des Baseline-Querschnittsdatensatzes vorgenommen.

Es waren keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen abzulesen (Tab. 5). Lediglich für hs-CRP und PN lag der Schätzer bei 8,6 % (95 % KI 0,5 % – 17,4 %), wohingegen dieser für nicht erwerbstätige Probanden bei 5,6 % (95 % KI -2,1 % – 14,0 %) lag. Bei den Thrombozyten war für die PN ein höherer Schätzer für erwerbstätige Personen [2,4 (95 % KI -1,7 – 6,5)], zu sehen als für die Vergleichsgruppe [0,0 (95 % KI -4,0 – 4,1)].

Tabelle 5: Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen, getrennt für Personen mit bzw. ohne Erwerbstätigkeit in den letzten 12 Monaten vor der Basiserhebung*

	% Änderung pro IQR (95% KI%)	
hs-CRP	Erwerbstätig nein	Erwerbstätig ja
PM ₁₀	4,5 (-4,6 – 14,4)	4,2 (-4,8 – 14,1)
PM _{2,5}	4,9 (-4,1 – 14,8)	6,0 (-3,2 – 16,0)
PN	8,6 (0,5 – 17,4)	5,6 (-2,1 – 14,0)
Fibrinogen		
PM ₁₀	2,1 (0,3 – 3,9)	1,0 (-0,8 – 2,8)
PM _{2,5}	1,6 (-0,2 – 3,3)	2,0 (0,2 – 3,8)
PN	1,3 (-0,2 – 2,8)	1,8 (0,2 – 3,3)

	Anzahl Änderung pro IQR (95% KI)	
Thrombozyten	Erwerbstätig nein	Erwerbstätig ja
PM ₁₀	2,6 (-2,1 – 17,4)	2,7(-2,2 – 2,2)
PM _{2,5}	4,2 (-0,5 – 8,9)	4,2 (-0,6 – 9,1)
PN	0,0 (-4,0 – 4,1)	2,4 (-1,7 – 6,5)

*Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) Zeitpunkt und Zeittrend.

3.3.4.3 Überprüfung der Kurzzeiteffekte im vollen Modell und von Zeitvariablen

Eine Besonderheit der hier durchgeführten Langzeitexpositionsanalysen liegt darin, dass für mögliche Kurzzeiteffekte kontrolliert werden konnte. Wie in der Einleitung erwähnt, gibt es bisher wenige Studien, die Langzeiteffekte und Kurzzeiteffekte in derselben Population untersuchten (Panasevich et al. 2009; Hoffmann et al. 2009; Bonzini et al. 2010; Hennig et al. 2014). In Tabelle 6 sind die Schätzer für den gleitenden Mittelwert aufgeführt, welcher von den einbezogenen am besten zur Modellaufklärung beitrug. Da für Leukozyten keine Effekte zu beobachten waren, wird auf eine separate Darstellung an dieser Stelle verzichtet.

Tabelle 6: Kurzzeiteffekte (1-3 Tage gleitender Mittelwert) der PM-Metriken im vollen gemischten linearen Modell für die Marker hs-CRP, Fibrinogen und Thrombozyten*

hs-CRP	% Änderung pro IQR (95 % KI %)
Kurzzeit PM ₁₀	-0,2 (-2,7 – 2,3)
Kurzzeit PM _{2,5}	0,1 (-2,2 – 2,6)
Kurzzeit PN	3,4 (-0,1 – 7,1)

Fibrinogen	
Kurzzeit PM ₁₀	0,0 (-0,5 – 0,6)
Kurzzeit PM _{2,5}	0,1 (-0,5 – 0,7)
Kurzzeit PN	0,5 (-0,3 – 1,3)
Thrombozyten	Anzahl Änderung pro IQR (95 % KI)
Kurzzeit PM ₁₀	-0,2 (-1,4 – 1,0)
Kurzzeit PM _{2,5}	-0,2 (-1,3 – 1,0)
Kurzzeit PN	1,3 (0,4 – 3,0)

*Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert) Zeitpunkt und Zeittrend.

Für das Modell wurde neben der Jahreszeit und den meteorologischen Parameter noch eine Variable „Zeit“ einbezogen, um für allgemeine zeitliche Schwankungen zu kontrollieren, die mit den beiden ersten Variablen nicht abgedeckt waren. Hierzu wurde der Untersuchungszeitpunkt (Basiserhebung oder der zweite Erhebungszeitpunkt) in das Modell aufgenommen („Zeitpunkt“). Eine weitere Möglichkeit bestand darin, jeden Studientag durchzuzählen, um für den Untersuchungstag der jeweiligen Probanden zu kontrollieren („Zeittrend“). Diese Variable ließ sich linear, quadratisch oder kubisch einbeziehen, um zeitliche Schwankungen abzubilden. Um den Zeittrend optimal zu modellieren, wurde dieser in verschiedenen Polynomen aufgenommen (Tab. 7).

Tabelle 7: Effektschätzer für die vollen Modelle (gemischte lineare Regression), mit jeweiliger Aufnahme der Zeittrendvariable linear, quadratisch und kubisch*

hs-CRP		% Änderung pro IQR (95 % KI %)
linear	PM ₁₀	4,1 (0,1 – 8,3)
quadratisch		3,7 (-0,3 – 8,0)
kubisch		3,4 (-0,6 – 7,7)

linear	PM _{2.5}	6,1 (1,5 – 10,9)
quadratisch		5,4 (0,7 – 10,3)
kubisch		4,8 (0,1 – 9,7)
linear	PN	4,0 (-0,4 – 8,7)
quadratisch		3,1 (-1,3 – 7,7)
kubisch		2,6 (-1,8 – 7,1)
Fibrinogen		
linear	PM ₁₀	0,3 (-0,7 – 1,2)
quadratisch		0,6 (-0,3 – 1,5)
kubisch		0,8 (-0,2 – 1,7)
linear	PM _{2.5}	0,3 (-0,7 – 1,3)
quadratisch		1,0 (-0,1 – 2,0)
kubisch		1,2 (0,1 – 2,3)
linear	PN	1,0 (0,0 – 2,0)
quadratisch		1,0 (0,0 – 2,0)
kubisch		0,9 (-0,1 – 1,9)
Thrombozyten		Anzahl Änderung pro IQR (95 % KI)
linear	PM ₁₀	2,2 (0,0 – 4,3)
quadratisch		1,0 (-1,1 – 3,2)
kubisch		0,6 (-1,6 – 2,8)
linear	PM _{2.5}	5,8 (3,4 – 8,2)
quadratisch		4,0 (1,5 – 6,5)
kubisch		3,5 (0,9 – 6,0)
linear	PN	1,5 (-1,1 – 4,2)
quadratisch		1,5 (-1,1 – 4,1)
kubisch		2,1 (-0,5 – 4,6)

*Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert), Zeittrend in verschiedenen Polynomen.

In Tabelle 8 sind die Schätzer für die vollen Modelle der jeweiligen Marker angegeben, wobei das Modell jeweils eine andere Zeitvariable beinhaltet.

Gerechnet wurden drei Varianten: a) Zeitpunkt und Zeittrend linear im Modell, b) nur Zeitpunkt oder c) nur Zeittrend linear im Modell. Dies wurde für alle untersuchten PM-Metriken durchgeführt.

Tabelle 8: Effekte durch Aufnahme verschiedener „Zeit“-Variablen (Zeitpunkt versus Zeittrend und beide) im vollen Modell des jeweiligen Markers

hs-CRP		% Änderung pro IQR (95 % KI %)
Zeitpunkt und Zeittrend	PM ₁₀	3,8 (-0,2 – 8,0)
Zeitpunkt		4,0 (0,0 – 8,2)
Zeittrend		4,1 (0,1 – 8,3)
Zeitpunkt und Zeittrend	PM _{2.5}	5,4 (0,6 – 10,5)
Zeitpunkt		6,1 (1,4 – 11,0)
Zeittrend		6,1 (1,5 – 10,9)
Zeitpunkt und Zeittrend	PN	3,8 (-0,6 – 8,4)
Zeitpunkt		6,1 (1,4 – 11,0)
Zeittrend		4,0 (-0,4 – 8,7)
Fibrinogen		
Zeitpunkt und Zeittrend	PM ₁₀	0,2 (-0,7 – 1,1)
Zeitpunkt		0,3 (-0,6 – 1,2)
Zeittrend		0,3 (-0,7 – 1,2)
Zeitpunkt und Zeittrend	PM _{2.5}	0,1 (-1,0 – 1,1)
Zeitpunkt		0,6 (-0,4 – 1,7)
Zeittrend		0,3 (-0,7 – 1,3)
Zeitpunkt und Zeittrend	PN	1,0 (0,0 – 2,0)
Zeitpunkt		0,9 (-0,1 – 2,0)
Zeittrend		1,0 (0,0 – 2,0)
Thrombozyten		Anzahl Änderung*10⁹/L pro IQR (95 % KI)
Zeitpunkt und Zeittrend	PM ₁₀	1,5 (-0,7 – 3,6)
Zeitpunkt		1,7 (-0,4 – 3,9)
Zeittrend		2,2 (0,0 – 4,3)

Zeitpunkt und Zeittrend	PM _{2.5}	4,0 (1,4 – 6,6)
Zeitpunkt		4,6 (2,2 – 7,1)
Zeittrend		5,8 (3,4 – 8,2)
Zeitpunkt und Zeittrend	PN	1,1 (-1,5 – 3,7)
Zeitpunkt		1,0 (-1,6 – 3,6)
Zeittrend		1,5 (-1,1 – 4,2)

*Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung, Rauchstatus, Temperatur (1-5 Tage gleitender Mittelwert), Jahreszeit, Kurzzeit-PM-Exposition (1-3 Tage gleitender Mittelwert).

Im Hauptmodell wurden Zeitpunkt und Zeittrend aufgenommen, sodass die Ergebnisse, die in Abschnitt 3.2 berichtet wurden, umfassend für jeweilige Zeiteffekte kontrolliert sind und so die konservativste Schätzung vorgenommen wurde. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die Variable Zeittrend linear in das Modell eingehen musste. Dies reflektierte am besten den leichten Abfall der Luftverschmutzungskonzentrationen über die beobachteten Zeiträume (2000-2003 und 2006-2008) in der Studienregion (vgl. Abb. 4).

4. Diskussion

In der bevölkerungsbasierten Heinz Nixdorf Recall Studie wurden Zusammenhänge zwischen der Langzeitexposition (365 Tage) städtischer Luftverschmutzung mit Markern systemischer Inflammation und Koagulation gefunden.

Konsistent waren die Ergebnisse zu PM_{2.5} und dem Inflammationsmarker hs-CRP sowie dem Koagulationsmarker der Thrombozytenanzahl. Für Fibrinogen zeigten

sich nur marginale Effekte für ultrafeine Partikel (PN). Die Schätzer waren stabil und nicht durch Adjustierungen für PM/PN Kurzzeitexpositionen oder meteorologische Variablen beeinflusst. Des Weiteren wurden keine Effekte für Langzeitexposition auf die Leukozytenanzahl beobachtet.

Über Analysen von multiplen Blutmarkern für Entzündungsreaktionen und Koagulation mit PM/PN-Langzeitexpositionen wurde ein biologischer Wirkungspfad in verschiedenen Stadien (Inflammationskaskade) untersucht. Hs-CRP wird als ein unabhängiger Marker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen betrachtet, der zu einer Risikostratifizierung zwecks Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen beitragen kann (Kaptoge et al. 2012). Chronisch erhöhte hs-CRP Werte, ausgelöst durch allgegenwärtige Emissionsexpositionen, könnten daher ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen hervorrufen. Dies könnte insbesondere für Subpopulationen von Bedeutung sein, die bereits aufgrund ihres individuellen Verhaltens und/oder genetischer Disposition zu Hochrisikogruppen für KHK gehören.

Leukozyten stehen in der Kaskade des inflammatorischen Prozesses am Ende der Reaktionskette. Da die Leukozytenanzahl mit einem vermehrten Vorkommen von Zelladhäsionsmolekülen einhergehen kann, welche die Leukozyten unterstützen in das subendotheliale Gewebe zu gelangen, kann eine Interpretation von Untersuchungen zu Assoziationen von PM in Zusammenhang mit diesem Marker erschwert sein, da es in diesem Prozess zu einem Abfall der Leukozyten kommen kann (Rückerl et al. 2011). Ein erhöhter Anteil dieser Zelladhäsionsmoleküle bei hohen Luftverschmutzungswerten wurde bereits in Studien gezeigt (Salvi et al. 1999; Rückerl et al. 2006; Jacobs et al. 2010; Emmerechts et al. 2012).

Diese Arbeit untersuchte Effekte von Luftverschmutzung mit dem Fokus auf Langzeiteffekte, weshalb die Modelle für Kurzzeitexpositionen adjustiert wurden. Dies ist relevant, da akute, d.h. kurzzeitige Anstiege in Entzündungsmarkern wie auch Koagulationsmarkern (einhergehend mit einer Destabilisierung von arteriosklerotischen Ablagerungen, verbunden mit akut ansteigender thrombotischer Aktivität des Bluts) dazu beitragen, akute kardiovaskuläre Ereignisse auszulösen.

In einer vorherigen Analyse in der gleichen Population konnte gezeigt werden, dass PM-Expositionen den Blutwert systemischer Entzündungsmarker erhöhten (Hoffmann et al. 2009). Allerdings wirkten kurzzeitige Expositionen in der vorliegenden Analyse nicht als konfundierende Faktoren auf die Assoziation von PM/PN-Langzeitexposition auf Blutmarker. Im Vergleich zu der Arbeit von Hoffmann et al. mit Querschnittsdaten der Baseline-Erhebung zu Langzeitexposition lagen die Schätzer auf einer ähnlichen Skala. Die Schätzer der vorliegenden Analyse waren jedoch niedriger und weisen eine höhere Präzision auf (engere Konfidenzintervalle).

Allgemein waren stärkere Zusammenhänge für Männer, Ältere, Übergewichtige und Teilnehmer ohne Statineinnahme zu beobachten. Wie erwartet reduzierte Statintherapie die Assoziationen mit hs-CRP aufgrund der bekannten pleiotropen anti-inflammatorischen Reaktion des HMGCoA Reduktase-Inhibitors. Ältere Teilnehmer (≥ 60 Jahre) oder Teilnehmer mit einem BMI ≥ 27.4 kg/m² schienen anfälliger für Effekte von Langzeitexpositionen zu sein. Dies stimmt mit der Hypothese überein, dass Teilnehmer mit a priori erhöhten Entzündungswerten aufgrund erschöpfter Antientzündungsressourcen und Antioxidantien stärker reagieren als andere Personen. Dennoch konnte dieses Ergebnis nicht

konsequent in anderen Studien gezeigt werden und bedarf daher weiterer Untersuchungen zur Identifizierung vulnerabler Subgruppen. Die Ergebnisse zur Stratifikation nach KHK und Diabetes waren für hs-CRP und Fibrinogen ähnlich. Auf Grund der kleinen Fallzahlen von Probanden mit KHK oder Diabetes - und den daraus resultierenden breiten Konfidenzintervallen - sind Aussagen zu den beobachteten Effekten auf die Entzündungs- und Koagulationsmarker erschwert. Kürzlich wurde in einer Schweizer Kohorte gezeigt, dass eine chronische Exposition gegenüber PM_{10} mit Prävalenz von Diabetes mellitus assoziiert ist (Eze et al. 2014). Auch eine Metaanalyse zeigte Assoziationen von $PM_{2.5}$ mit der Inzidenz von Diabetes (Balti et al. 2014).

Derzeit gibt es keine biologische Erklärung für den beobachteten stärkeren Zusammenhang für Männer und den fehlenden Zusammenhang für Frauen bei $PM_{2.5}$ und PN. Unter Hinzuziehung detaillierterer Informationen zum Menopausenstatus, der Hormoneinnahme und dem Grad der Expositionsfehlklassifizierung sollten diese Aspekte detaillierter untersucht werden. Die beobachteten Unterschiede in den Effekten bei Männern und Frauen wurden nicht für Diabetiker und PM_{10} beobachtet. Hier hatten Frauen tendenziell stärkere Assoziationen als Männer. Wie in der Allgemeinbevölkerung war der Anteil der Diabetikerinnen geringer als der Anteil der Diabetiker. Hinzu kommen die breiten Konfidenzintervalle, die für Frauen und Männer deutlich überlappten, sodass eine Aussage hierzu spekulativ wäre.

Die Auswertung zu Probanden, die potentiell mehr Zeit am Wohnort verbrachten, zeigte ähnliche Assoziationen wie Analysen zu erwerbstätigen Personen.

Im Vergleich zu anderen epidemiologischen Studien, die Langzeitexpositionseffekte und gleichzeitig Kurzzeitexpositionen untersuchten, wurden die hier präsentierten Analysen an einem Datensatz mit einer deutlich größeren Population durchgeführt (n=6488).

Panasevich et al. berichtete für eine Stockholmer Population (n=1536) positive Assoziationen für Langzeitexpositionen gegenüber Stickstoffdioxid und Schwefeldioxid mit Inflammationsmarkern (Panasevich et al. 2009). Dies konnte für die Ruhrgebietspopulation (Heinz Nixdorf Recall Studie), mit der Assoziation von PM_{2.5} und hs-CRP, ähnlich gezeigt werden. Panasevich et al. beobachtete keine Indikation für Effektmodifikation für Geschlecht, wobei der Anteil der weiblichen Probanden hier nur 1/3 betrug.

Bonzini et al. berichte für eine Population von Arbeitern, die in der Stahlverarbeitung tätig waren (n=38), Assoziationen von Langzeitexpositionen mit Inflammations- und Koagulationsprozessen (Bonzini et al. 2010). Es wurden ebenfalls keine Assoziationen für Leukozyten beobachtet, jedoch von PM₁₀ und PM_{0.1} mit CRP. In dieser Studie wurden ausschließlich Männer untersucht.

Städtische Luftverschmutzungspartikel stellen eine breite Mischung unterschiedlicher Partikelgrößen, -formen und Oberflächenstrukturcharakteristika dar. In dieser Untersuchung wurden Langzeiteffekte für Grobstaub PM₁₀ und Feinstaub PM_{2.5} mit Entzündungsmarkern sowie Koagulationsmarker gefunden, aber nicht konsistent für ultrafeine Partikel, welche eine hohe räumliche und zeitliche Variabilität aufweisen und die Untersuchung der Exposition stark erschweren. Eine Stärke dieser Analysen ist, dass hier modellierte Feinstaubdaten verwendet wurden. Dem verwendeten Chemie-Transport-Modell liegt ein räumlich-

zeitliches Muster zugrunde, welches gleichzeitig zeitliche Variation und räumliche Variation berücksichtigt und somit die Abschätzung individueller bzw. wohnortbezogener Expositionswerte erlaubt. Dies ist ein Vorteil gegenüber zentral gemessener Partikelmassen, die zwar ebenfalls täglich erhoben werden, aber auf einen oder nur wenige Standorte zur Messung beschränkt sind und daher räumliche Variation kaum berücksichtigen können. Die Information über räumliche und zeitliche Partikelemissionen ist besonders wichtig, wenn Endpunkte untersucht werden, welche über eine Spanne von Tagen und Monaten fluktuieren können. Dennoch werden räumlich höchst variable Partikel, wie zum Beispiel ultrafeine Partikel, vermutlich nicht ausreichend gut abgebildet, da das Modell nur eine räumliche Auflösung von 1 km² hat. Jedoch stellt diese Auflösung bereits die derzeit höchstmögliche dar.

Darüber hinaus variiert Feinstaub hinsichtlich seiner Quelle. Durch lokalen Straßenverkehr werden insbesondere frische Partikel emittiert, welche das Potential haben, die exponierte Population direkt zu erreichen, während Partikel aus anderen Quellen (z.B. Industrie, Wärmeerzeugung, Landwirtschaft und Erdkrustenmaterial) untersuchte Populationen oft erst nach einer langen Transformationsperiode und infolge eines Alterungsprozesses erreichen. Die kürzlich publizierten Ergebnisse einer quellenspezifischen Analyse mit hs-CRP zeigten, dass PM_{2.5}- und PM₁₀-Expositionen aus dem Verkehr stärker mit erhöhten Werten assoziiert sind als die Gesamt-PM-Expositionen (Hennig et al. 2014). Zwar zeigten sich auch Assoziationen mit PM-Emissionen aus industriellen Quellen, doch waren diese nicht signifikant. Im Gegensatz dazu konnten Untersuchungen von Guastadisegni et al. im Mausmodell keine Assoziation von

Inflamationsaktivierung mit Partikeln von verkehrsreichen Lokalisationen zeigen (Guastadisegni et al. 2010).

Weiterführend ist zu bemerken, dass gezeigt wurde, dass eine Assoziation von „Wohnen nahe einer verkehrsreichen Straße“, als Surrogat für Partikelexposition, mit koronarer Kalzifikation (Hoffmann et al. 2006) nicht durch Lärm konfundiert ist, so dass diese Assoziation auf die Exposition der lokalen Luftverschmutzung zurückgeführt werden kann (Viehmann et al. 2010; Kälisch et al. 2014).

Der nächste Schritt im Forschungsfeld besteht darin, Luftverschmutzungsexposition und Gen-Interaktionen oder DNA-Schädigung in Zusammenhang mit Inflamationsmarkern zu untersuchen (Panasevich et al. 2013; Peters et al. 2009b; Moller et al. 2014).

Die Stärke des hier angewandten Ansatzes liegt vor allem darin, dass Daten einer gut untersuchten populationsbasierten, prospektiven Kohorte aus einem städtischen Umfeld genutzt wurden, welches die detaillierte Kontrolle von konfundierenden Variablen erlaubte.

Im Vergleich zu vorherigen Studien war es hier möglich, die Anzahl von Beobachtungen durch das Hinzufügen von Expositions- und Outcomedaten des zweiten Erhebungszeitpunktes der Heinz Nixdorf Recall Studie hinzuzuziehen. Neben der dadurch erhöhten Präzision reduzierte dies auch Konfundierung durch individuelle Charakteristika. Dies wurde insbesondere dadurch erreicht, dass ein zufälliger Probandenintercept hinzugefügt wurde. Aus methodisch-statistischer Sicht kann die mehrfach-hierarchische Eigenschaft der Daten eine Herausforderung darstellen. Es können Clusterungen auf zwei Ebenen vorliegen: 1) Wiederholungsmessungen bei denselben Probanden und 2) Expositionsdaten

pro Raster, wodurch Probanden im selben Raster denselben Expositionswert bekommen könnten. Ebene 1 kann über die Anwendung der gemischten Modelle mit dem oben erwähnten zufälligen Effekt für die Messwiederholung in derselben Person berücksichtigt werden. Ebene 2 wird wahrscheinlich wenig Einfluss auf unsere Analyseergebnisse gehabt haben, da tägliche Expositionswerte vorlagen und für jeden Probanden individuell, zum jeweiligen Untersuchungstag, der 365-Tageswert berechnet werden konnte. Zusätzlich ist das Raster mit der 1 km²-Rasterfläche als kleinräumig zu beschreiben. Selbst im Falle dessen, dass mehrere Probanden aus einem Rasterquadrat am selben Tag zur Untersuchung gekommen sind, ist eine daraus resultierende Clusterung der Expositionswerte, die Einfluss auf die Assoziation haben könnte, eher auszuschließen und konnte im Modell unberücksichtigt bleiben.

Die Möglichkeit für Kurzzeitexpositionen, probandenbezogene Lags und gleitende Mittelwerte auf einer räumlich kleinen Skala zu berechnen, half dabei, Assoziationen sehr präzise zu berechnen. Darüber hinaus stellte die geographisch kleine und zusammenhängende Studienregion eine sehr gute Ausgangslage für diese Analysen dar. Andere Studien poolen häufig Daten aus weiter entfernten Regionen. Hier ist davon auszugehen, dass Feinstaubeffekte durch unterschiedliche Zusammensetzungen sowie durch Unterschiede zwischen den Populationen konfundiert sein können.

Zu Kurzzeiteffekten auf Inflammationsmarker sind aus dem asiatischen Raum viele Publikationen für die Phase der Durchführung der Olympischen Spiele in Peking 2008 zu finden (Huang et al. 2012; Rich et al. 2012; Xu et al. 2012). In diesen Studien werden häufig Ergebnisse präsentiert, die Untersuchungen bei

wenigen, ausgewählten (keine Zufallsstichprobe) Studienteilnehmern beinhalteten. Das besondere dieser Zeitperiode ist die politische Anordnung von Maßnahmen zur Reduktion von Partikelemissionen für dieses Gebiet. Somit entstand eine experimentelle Situation, in der die Emission für einen bestimmten Zeitraum reduziert wurde und man im Anschluss wieder zum Alltag übergegangen ist und Vorher-Nachher-Vergleiche ermöglicht wurden. Für das Studiengebiet der Heinz Nixdorf Recall Kohorte ist über die Langzeitperspektive eine Reduktion in der Exposition zu beobachten. So lässt sich für den Studienzeitraum von 2000-2003 im Vergleich zum Studienzeitraum 2006-2008 eine starke Reduktion zu beobachten (vgl. Abb. 4). Diese Reduktion war ebenfalls auf politische Maßnahmen zur Luftreinhalteplanung zurückzuführen, möglicherweise auch auf technischen Fortschritt, bzw. Anreize zur Investition zur Umrüstung auf emissionsreduzierende Technik und auf Abbau von Produktionsmargen in Industriezweigen mit hohen Emissionen. Somit haben wir in der analysierten Population über die Jahre verschiedene Level von PM/PN Expositionen. Über die Berechnung von Assoziationen/Effekten pro IQR der jeweiligen Partikelmasse waren die Ergebnisse auch über die Untersuchungsjahre hinweg vergleichbar.

Es ist zu betonen, dass Assoziationen zwischen Langzeitexposition gegenüber Feinstaubemissionen auf einem Niveau deutlich unterhalb der derzeitigen europäischen Grenzwerte von $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ jährlich durchschnittlich für PM_{10} und $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für $\text{PM}_{2.5}$ waren (Europäische Richtlinie 2008/50/EG 21.05.2008). Dies unterstreicht, dass die gegenwärtigen jährlichen Grenzwerte möglicherweise nicht adäquat sind, um die Allgemeinbevölkerung vor negativen gesundheitsrelevanten umweltbedingten Expositionen zu schützen. Im Unterschied zu verhaltensbedingten Expositionen werden umweltbedingte Expositionen passiv

erlebt und sind vom Individuum selbst kaum beeinflussbar. Somit liegt die Handlungsebene, bezogen auf gesundheitspolitische Interventionen, bei der Politik. Gesundheitsrelevante Umwelteinflüsse zu beschreiben und deren Wirkung zu dokumentieren ist Aufgabe der Wissenschaft. Wissenschaftliche Evidenz, gefolgert aus angemessenen Studienformen und Effektschätzungen in verschiedenen Populationen, soll Handlungsbedarfe aufzeigen und Hinweise auf Regulationsstufen geben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Zusammenhänge zwischen Langzeitexposition von Feinstaub mit Markern für Inflammation und Koagulation gezeigt werden konnten. Dieses Ergebnis stärkt die Hypothese, dass chronische Feinstaubexpositionen, über den Pfad systemischer Entzündungsprozesse, möglicherweise zu kardiovaskulären Erkrankungen beitragen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Studien zu Expositionen gegenüber Staubpartikel-Luftverschmutzung zeigten bisher inkonsistente Ergebnisse zu Assoziationen mit hochsensitivem C-reaktivem Protein (hs-CRP). Die vorliegenden Analysen untersuchen anhand zweier Erhebungszeitpunkte Langzeitexpositionen gegenüber Fein- und Ultrafeinstäuben mit verschiedenen Blutmarkern für Inflammations- und Koagulationsreaktionen, kontrolliert für Kurzzeitexpositionen.

Methoden: Daten von zwei Erhebungszeitpunkten (2000-2003 und 2006-2008) der Heinz Nixdorf Recall Studie, einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie mit 4814 Probanden zu Baseline, wurden für diese Analysen verwendet. Für die wohnortbezogenen Expositionen wurden Daten, resultierend aus einem Chemie-Transport-Modell für die Studienregion (1 km²-Raster), zur Berechnung von individuellen 365-Tages- (retrospektiv zum Untersuchungstag) Partikelexpositionen (PM₁₀, PM_{2.5} und Ultrafeinstäube) entnommen. Mit Hilfe von gemischten linearen Regressionen wurden die Assoziationen der Partikelexpositionen und Inflammations- (hs-CRP, Leukozyten) sowie Koagulationsmarker (Fibrinogen, Thrombozyten) bestimmt. Adjustiert wurde für persönliche Charakteristika, Kurzzeitexposition (1–7 Tage gleitender Mittelwert), Ozon, Temperatur, Jahreszeit sowie Zeittrend und Zeitpunkt.

Ergebnisse: 6488 Messungen von Probanden mit vollständigen Angaben wurden in die Analysen eingeschlossen. Ein Anstieg um 2,4 µg/m³ des Langzeit-PM_{2.5} war mit einem Anstieg des hs-CRP um 5,4 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,6 % - 10,5 %) im adjustierten Modell assoziiert sowie mit einem Anstieg der Thrombozytenzahl um 4,4*10⁹/L (95 % KI 2,0*10⁹/L – 6,8*10⁹/L). Fibrinogen und Leukozyten waren nicht mit Luftverschmutzungs-Langzeitexpositionen assoziiert.

Literaturverzeichnis

1. ArcView: ArcView. Version 9.2: ©ESRI Inc., Redlands, CA, USA.
2. Backer, G. de; Ambrosioni, E.; Borch-Johnsen, K.; Brotons, C.; Cifkova, R.; Dallongeville, J.; Ebrahim, S.; Faergeman, O.; Graham, I.; Mancina, G.; Manger Cats, V.; Orth-Gomer, K.; Perk, J.; Pyorala, K.; Rodicio, J. L.; Sans, S.; Sansoy, V.; Sechtem, U.; Silber, S.; Thomsen, T.; Wood, D. (2003): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. In: *Eur Heart J* 24(17), S. 1601–1610.
3. Balti, E. V.; Echouffo-Tcheugui, J. B.; Yako, Y. Y.; Kengne, A. P. (2014): Air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. In: *Diabetes Res Clin Pract.* DOI: 10.1016/j.diabres.2014.08.010.
4. Beelen, R.; Stafoggia, M.; Raaschou-Nielsen, O.; Andersen, Z. J.; Xun, W. W.; Katsouyanni, K.; Dimakopoulou, K.; Brunekreef, B.; Weinmayr, G.; Hoffmann, B.; Wolf, K.; Samoli, E.; Houthuijs, D.; Nieuwenhuijsen, M.; Oudin, A.; Forsberg, B.; Olsson, D.; Salomaa, V.; Lanki, T.; Yli-Tuomi, T.; Oftedal, B.; Aamodt, G.; Nafstad, P.; Faire, U. de; Pedersen, N. L.; Östenson, C.-G.; Fratiglioni, L.; Penell, J.; Korek, M.; Pyko, A.; Eriksen, K. T.; Tjønneland, A.; Becker, T.; Eeftens, M.; Bots, M.; Meliefste, K.; Wang, M.; Bueno-de-Mesquita, B.; Sugiri, D.; Krämer, U.; Heinrich, J.; Hoogh, K. de; Key, T.; Peters, A.; Cyrys, J.; Concini, H.; Nagel, G.; Ineichen, A.; Schaffner, E.; Probst-Hensch, N.; Dratva, J.; Ducret-Stich, R.; Vilier, A.; Clavel-Chapelon, F.; Stempfelet, M.; Grioni, S.; Krogh, V.; Tsai, M.-Y.; Marcon, A.; Ricceri, F.; Sacerdote, C.; Galassi, C.; Migliore, E.; Ranzi, A.; Cesaroni, G.; Badaloni, C.; Forastiere, F.; Tamayo, I.; Amiano, P.; Dorronsoro, M.; Katsoulis, M.; Trichopoulou, A.; Vineis, P.; Hoek, G. (2014): Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. In: *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 25(3), S. 368–378. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000076.
5. Bonzini, M.; Tripodi, A.; Artoni, A.; Tarantini, L.; Marinelli, B.; Bertazzi, P. A.; Apostoli, P.; Baccarelli, A. (2010): Effects of inhalable particulate matter on blood coagulation. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 8(4), S. 662–668. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03694.x.
6. Brook, R. D. (2008): Cardiovascular effects of air pollution. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 115(6), S. 175–187. DOI: 10.1042/CS20070444.
7. Brook, R. D.; Franklin, B.; Cascio, W.; Hong, Y.; Howard, G.; Lipsett, M.; Luepker, R.; Mittleman, M.; Samet, J.; Smith, Sidney C Jr; Tager, I. (2004): Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. In: *Circulation* 109(21), S. 2655–2671. DOI: 10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8.
8. Brook, R. D.; Rajagopalan, S. (2010): Particulate Matter Air Pollution and Atherosclerosis. In: *Curr Atheroscler Rep* 12(5), S. 291–300. DOI: 10.1007/s11883-010-0122-7.
9. Brook, R. D.; Rajagopalan, S.; Pope, C. A.; Brook, J. R.; Bhatnagar, A.; Diez-Roux, A. V.; Holguin, F.; Hong, Y.; Luepker, R. V.; Mittleman, M. A.; Peters, A.; Siscovick, D.; Smith, S. C.; Whitsel, L.; Kaufman, J. D. (2010): Particulate matter

- air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation* 121 (21), S. 2331–2378. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181dbee1.
10. Brunekreef, B.; Holgate, S. T. (2002): Air pollution and health. In: *Lancet* 360 (9341), S. 1233–1242. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11274-8.
 11. Chen, J.-C.; Schwartz, J. (2008): Metabolic Syndrome and Inflammatory Responses to Long-Term Particulate Air Pollutants. In: *Environ Health Perspect* 116 (5), S. 612–617. DOI: 10.1289/ehp.10565.
 12. Chuang, K.-J.; Chan, C.-C.; Su, T.-C.; Lee, C.-T.; Tang, C.-S. (2007): The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. In: *Am J Respir Crit Care Med* 176 (4), S. 370–376. DOI: 10.1164/rccm.200611-1627OC.
 13. Danesh, J.; Lewington, S.; Thompson, S. G.; Lowe, Gordon D O; Collins, R.; Kostis, J. B.; Wilson, A. C.; Folsom, A. R.; Wu, K.; Benderly, M.; Goldbourt, U.; Willeit, J.; Kiechl, S.; Yarnell, J W G; Sweetnam, P. M.; Elwood, P. C.; Cushman, M.; Psaty, B. M.; Tracy, R. P.; Tybjaerg-Hansen, A.; Haverkate, F.; de Maat, M P M; Fowkes, F G R; Lee, A. J.; Smith, F. B.; Salomaa, V.; Harald, K.; Rasi, R.; Vahtera, E.; Jousilahti, P.; Pekkanen, J.; D'Agostino, R.; Kannel, W. B.; Wilson, P W F; Tofler, G.; Arocha-Pinango, C. L.; Rodriguez-Larralde, A.; Nagy, E.; Mijares, M.; Espinosa, R.; Rodriguez-Roa, E.; Ryder, E.; Diez-Ewald, M. P.; Campos, G.; Fernandez, V.; Torres, E.; Marchioli, R.; Valagussa, F.; Rosengren, A.; Wilhelmsen, L.; Lappas, G.; Eriksson, H.; Cremer, P.; Nagel, D.; Curb, J. D.; Rodriguez, B.; Yano, K.; Salonen, J. T.; Nyyssonen, K.; Tuomainen, T.-P.; Hedblad, B.; Lind, P.; Loewel, H.; Koenig, W.; Meade, T. W.; Cooper, J. A.; Stavola, B. de; Knottenbelt, C.; Miller, G. J.; Bauer, K. A.; Rosenberg, R. D.; Sato, S.; Kitamura, A.; Naito, Y.; Palosuo, T.; Ducimetiere, P.; Amouyel, P.; Arveiler, D.; Evans, A. E.; Ferrieres, J.; Juhan-Vague, I.; Bingham, A.; Schulte, H.; Assmann, G.; Cantin, B.; Lamarche, B.; Despres, J.-P.; Dagenais, G. R.; Tunstall-Pedoe, H.; Woodward, M.; Ben-Shlomo, Y.; Davey Smith, G.; Palmieri, V.; Yeh, J. L.; Rudnicka, A.; Ridker, P.; Rodeghiero, F.; Toso, A.; Shepherd, J.; Ford, I.; Robertson, M.; Brunner, E.; Shipley, M.; Feskens, E J M; Kromhout, D.; Dickinson, A.; Ireland, B.; Juzwishin, K.; Kaptoge, S.; Lewington, S.; Memon, A.; Sarwar, N.; Walker, M.; Wheeler, J.; White, I.; Wood, A. (2005): Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. In: *JAMA* 294 (14), S. 1799–1809. DOI: 10.1001/jama.294.14.1799.
 14. Delfino, R. J.; Staimer, N.; Tjoa, T.; Gillen, D. L.; Polidori, A.; Arhami, M.; Kleinman, M. T.; Vaziri, N. D.; Longhurst, J.; Sioutas, C. (2009): Air pollution exposures and circulating biomarkers of effect in a susceptible population: clues to potential causal component mixtures and mechanisms. In: *Environmental health perspectives* 117 (8), S. 1232–1238. DOI: 10.1289/ehp.0800194.
 15. Diez Roux, A. V.; Auchincloss, A. H.; Franklin, T. G.; Raghunathan, T.; Barr, R. G.; Kaufman, J.; Astor, B.; Keeler, J. (2007): Long-term Exposure to Ambient Particulate Matter and Prevalence of Subclinical Atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. In: *American journal of epidemiology* 167 (6), S. 667–675. DOI: 10.1093/aje/kwm359.

16. Dubowsky, S. D.; Suh, H.; Schwartz, J.; Coull, B. A.; Gold, D. R. (2006): Diabetes, obesity, and hypertension may enhance associations between air pollution and markers of systemic inflammation. In: *Environmental health perspectives* 114 (7), S. 992–998.
17. Elbern, H.; Strunk, A.; Schmidt, H.; Talagrand, O. (2007): Emission rate and chemical state estimation by 4-dimensional variational inversion. In: *Atmos. Chem. Phys.* 7 (14), S. 3749–3769. DOI: 10.5194/acp-7-3749-2007.
18. Emmerechts, J.; Jacobs, L.; van Kerckhoven, S.; Loyen, S.; Mathieu, C.; Fierens, F.; Nemery, B.; Nawrot, T. S.; Hoylaerts, M. F. (2012): Air pollution-associated procoagulant changes: the role of circulating microvesicles. In: *J Thromb Haemost* 10 (1), S. 96–106. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04557.x.
19. Europäische Richtlinie 2008/50/EG (21.05.2008): Richtlinie 2008/50/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über Luftqualität und saubere Luft für Europa. Fundstelle: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008L0050&from=EN>.
20. Eze, I. C.; Schaffner, E.; Fischer, E.; Schikowski, T.; Adam, M.; Imboden, M.; Tsai, M.; Carballo, D.; Eckardstein, A. von; Künzli, N.; Schindler, C.; Probst-Hensch, N. (2014): Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort. In: *Environment international* 70, S. 95–105. DOI: 10.1016/j.envint.2014.05.014.
21. Fang, S. C.; Cassidy, A.; Christiani, D. C. (2010): A systematic review of occupational exposure to particulate matter and cardiovascular disease. In: *Int J Environ Res Public Health* 7 (4), S. 1773–1806. DOI: 10.3390/ijerph7041773.
22. Fang, S. C.; Mehta, A. J.; Alexeeff, S. E.; Gryparis, A.; Coull, B.; Vokonas, P.; Christiani, D. C.; Schwartz, J. (2012): Residential black carbon exposure and circulating markers of systemic inflammation in elderly males: the normative aging study. In: *Environmental health perspectives* 120 (5), S. 674–680. DOI: 10.1289/ehp.1103982.
23. Forbes, Lindsay J L; Patel, M. D.; Rudnicka, A. R.; Cook, D. G.; Bush, T.; Stedman, J. R.; Whincup, P. H.; Strachan, D. P.; Anderson, R. H. (2009): Chronic exposure to outdoor air pollution and markers of systemic inflammation. In: *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 20 (2), S. 245–253. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318190ea3f.
24. Gawaz, M.; Langer, H.; May, A. E. (2005): Platelets in inflammation and atherogenesis. In: *J Clin Invest* 115 (12), S. 3378–3384. DOI: 10.1172/JCI27196.
25. Guastadisegni, C.; Kelly, F. J.; Cassee, F. R.; Gerlofs-Nijland, M. E.; Janssen, N. A.; Pozzi, R.; Brunekreef, B.; Sandstrom, T.; Mudway, I. (2010): Determinants of the proinflammatory action of ambient particulate matter in immortalized murine macrophages. In: *Environ Health Perspect* 118 (12), S. 1728–1734. Online verfügbar unter PM:20663738.
26. HEI Review Panel on Ultrafine Particles 2013: Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. HEI Perspectives 3. Boston, MA:Health Effects Institute.
27. Hennig, F.; Fuks, K.; Moebus, S.; Weinmayr, G.; Memmesheimer, M.; Jakobs, H.; Bröcker-Preuss, M.; Führer-Sakel, D.; Möhlenkamp, S.; Erbel, R.; Jöckel, K.-H.;

- Hoffmann, B. (2014): Association between source-specific particulate matter air pollution and hs-CRP: local traffic and industrial emissions. In: *Environmental health perspectives* 122 (7), S. 703–710. DOI: 10.1289/ehp.1307081.
28. Hertel, S.; Viehmann, A.; Moebus, S.; Mann, K.; Bröcker-Preuss, M.; Möhlenkamp, S.; Nonnemacher, M.; Erbel, R.; Jakobs, H.; Memmesheimer, M.; Jöckel, K.-H.; Hoffmann, B. (2010): Influence of short-term exposure to ultrafine and fine particles on systemic inflammation. In: *European journal of epidemiology* 25 (8), S. 581–592. DOI: 10.1007/s10654-010-9477-x.
 29. Hiraiwa, K.; van Eeden, Stephan F (2013): Contribution of lung macrophages to the inflammatory responses induced by exposure to air pollutants. In: *Mediators of inflammation* 2013, S. 619523. DOI: 10.1155/2013/619523.
 30. Hoffmann, B.; Moebus, S.; Dragano, N.; Stang, A.; Möhlenkamp, S.; Schmermund, A.; Memmesheimer, M.; Bröcker-Preuss, M.; Mann, K.; Erbel, R.; Jöckel, K.-H. (2009): Chronic residential exposure to particulate matter air pollution and systemic inflammatory markers. In: *Environmental health perspectives* 117 (8), S. 1302–1308. DOI: 10.1289/ehp.0800362.
 31. Hoffmann, B.; Moebus, S.; Stang, A.; Beck, E.-M.; Dragano, N.; Möhlenkamp, S.; Schmermund, A.; Memmesheimer, M.; Mann, K.; Erbel, R.; Jöckel, K.-H. (2006): Residence close to high traffic and prevalence of coronary heart disease. In: *Eur Heart J* 27 (22), S. 2696–2702. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl278.
 32. Huang, W.; Wang, G.; Lu, S.-E.; Kipen, H.; Wang, Y.; Hu, M.; Lin, W.; Rich, D.; Ohman-Strickland, P.; Diehl, S. R.; Zhu, P.; Tong, J.; Gong, J.; Zhu, T.; Zhang, J. (2012): Inflammatory and oxidative stress responses of healthy young adults to changes in air quality during the Beijing Olympics. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 186 (11), S. 1150–1159. DOI: 10.1164/rccm.201205-0850OC.
 33. Jacobs, L.; Emmerechts, J.; Mathieu, C.; Hoylaerts, M. F.; Fierens, F.; Hoet, P. H.; Nemery, B.; Nawrot, T. S. (2010): Air pollution related prothrombotic changes in persons with diabetes. In: *Environmental health perspectives* 118 (2), S. 191–196. DOI: 10.1289/ehp.0900942.
 34. Janssen, N.; Fischer, P.; Marra, M.; Ameling; Cassee, F. R. (2013): Short-term effects of PM_{2.5}, PM₁₀ and PM_{2.5-10} on daily mortality in The Netherlands. In: *The Science of the total environment* 463-464, S. 20–26. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.05.062.
 35. Kälisch, H.; Hennig, F.; Moebus, S.; Möhlenkamp, S.; Dragano, N.; Jakobs, H.; Memmesheimer, M.; Erbel, R.; Jöckel, K.-H.; Hoffmann, B. (2014): Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. In: *European heart journal* 35 (13), S. 853–860. DOI: 10.1093/eurheartj/eh426.
 36. Kaptoge, S.; Di Angelantonio, E.; Pennells, L.; Wood, A. M.; White, I. R.; Gao, P.; Walker, M.; Thompson, A.; Sarwar, N.; Caslake, M.; Butterworth, A. S.; Amouyel, P.; Assmann, G.; Bakker, Stephan J L; Barr, Elizabeth L M; Barrett-Connor, E.; Benjamin, E. J.; Björkelund, C.; Brenner, H.; Brunner, E.; Clarke, R.; Cooper, J. A.; Cremer, P.; Cushman, M.; Dagenais, G. R.; D'Agostino, R. B.; Dankner, R.; Davey-Smith, G.; Deeg, D.; Dekker, J. M.; Engström, G.; Folsom, A. R.; Fowkes, F Gerry R; Gallacher, J.; Gaziano, J. M.; Giampaoli, S.; Gillum, R. F.; Hofman, A.;

- Howard, B. V.; Ingelsson, E.; Iso, H.; Jørgensen, T.; Kiechl, S.; Kitamura, A.; Kiyohara, Y.; Koenig, W.; Kromhout, D.; Kuller, L. H.; Lawlor, D. A.; Meade, T. W.; Nissinen, A.; Nordestgaard, B. G.; Onat, A.; Panagiotakos, D. B.; Psaty, B. M.; Rodriguez, B.; Rosengren, A.; Salomaa, V.; Kauhanen, J.; Salonen, J. T.; Shaffer, J. A.; Shea, S.; Ford, I.; Stehouwer, Coen D A; Strandberg, T. E.; Tipping, R. W.; Tosto, A.; Wassertheil-Smoller, S.; Wennberg, P.; Westendorp, R. G.; Whincup, P. H.; Wilhelmsen, L.; Woodward, M.; Lowe, Gordon D O; Wareham, N. J.; Khaw, K.-T.; Sattar, N.; Packard, C. J.; Gudnason, V.; Ridker, P. M.; Pepys, M. B.; Thompson, S. G.; Danesh, J. (2012): C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. In: *The New England journal of medicine* 367 (14), S. 1310–1320. DOI: 10.1056/NEJMoa1107477.
37. Kelly, F. J.; Fussell, J. C. (2011): Air pollution and airway disease. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 41 (8), S. 1059–1071. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03776.x.
38. Kumar, S.; Verma, M. K.; Srivastava, A. K. (2013): Ultrafine particles in urban ambient air and their health perspectives. In: *Rev Environ Health* 28 (2-3), S. 117–128. DOI: 10.1515/reveh-2013-0008.
39. Lee, B.-J.; Kim, B.; Lee, K. (2014): Air pollution exposure and cardiovascular disease. In: *Toxicological research* 30 (2), S. 71–75. DOI: 10.5487/TR.2014.30.2.071.
40. Libby, P. (2002a): Inflammation and Atherosclerosis. In: *Circulation* 105 (9), S. 1135–1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353.
41. Libby, P. (2002b): Inflammation in atherosclerosis. In: *Nature* 420 (6917), S. 868–874. DOI: 10.1038/nature01323.
42. Libby, P. (2012): Inflammation in atherosclerosis. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 32 (9), S. 2045–2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
43. Lu, F.; Xu, D.; Cheng, Y.; Dong, S.; Guo, C.; Jiang, X.; Zheng, X. (2014): Systematic review and meta-analysis of the adverse health effects of ambient PM_{2.5} and PM₁₀ pollution in the Chinese population. In: *Environmental research* 136C, S. 196–204. DOI: 10.1016/j.envres.2014.06.029.
44. Memmesheimer M.; Friese E.; Ebel A.; Jakobs H.J.; Feldmann H.; Kessler C.; Piekorz G. (2004): Long-term simulations of particulate matter in Europe on different scales using sequential nesting of a regional model. In: *Int. J. of Environment and Pollution* Vol.22 (No.1/2), S. 108–132. DOI: 10.1504/IJEP.2004.005530.
45. Mills, N. L.; Amin, N.; Robinson, S. D.; Anand, A.; Davies, J.; Patel, D.; La Fuente, Jesus M. de; Cassee, F. R.; Boon, N. A.; MacNee, W.; Millar, A. M.; Donaldson, K.; Newby, D. E. (2006): Do Inhaled Carbon Nanoparticles Translocate Directly into the Circulation in Humans? In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 173 (4), S. 426–431. DOI: 10.1164/rccm.200506-865OC.
46. Moller, P.; Danielsen, P. H.; Karotki, D. G.; Jantzen, K.; Roursgaard, M.; Klingberg, H.; Jensen, D. M.; Christophersen, D. V.; Hemmingsen, J. G.; Cao, Y.; Loft, S. (2014): Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. In: *Mutat Res Rev Mutat Res* 762C, S. 133–166. DOI: 10.1016/j.mrrev.2014.09.001.

47. Möller, W.; Felten, K.; Sommerer, K.; Scheuch, G.; Meyer, G.; Meyer, P.; Häussinger, K.; Kreyling, W. G. (2008): Deposition, Retention, and Translocation of Ultrafine Particles from the Central Airways and Lung Periphery. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 177 (4), S. 426–432. DOI: 10.1164/rccm.200602-301OC.
48. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B. (2002): Passage of Inhaled Particles Into the Blood Circulation in Humans. In: *Circulation* 105 (4), S. 411–414. DOI: 10.1161/hc0402.104118.
49. Newby, D. E.; Mannucci, P. M.; Tell, G. S.; Baccarelli, A. A.; Brook, R. D.; Donaldson, K.; Forastiere, F.; Franchini, M.; Franco, O. H.; Graham, I.; Hoek, G.; Hoffmann, B.; Hoylaerts, M. F.; Künzli, N.; Mills, N.; Pekkanen, J.; Peters, A.; Piepoli, M. F.; Rajagopalan, S.; Storey, R. F. (2014): Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. In: *European heart journal*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu458.
50. Nonnemacher, M.; Jakobs, H.; Viehmann, A.; Vanberg, I.; Kessler, C.; Moebus, S.; Möhlenkamp, S.; Erbel, R.; Hoffmann, B.; Memmesheimer, M. (2014): Spatio-temporal modelling of residential exposure to particulate matter and gaseous pollutants for the Heinz Nixdorf Recall Cohort. In: *Atmospheric Environment* 91, S. 15–23. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2014.03.052.
51. Ostro, B.; Malig, B.; Broadwin, R.; Basu, R.; Gold, E. B.; Bromberger, J. T.; Derby, C.; Feinstein, S.; Greendale, G. A.; Jackson, E. A.; Kravitz, H. M.; Matthews, K. A.; Sternfeld, B.; Tomey, K.; Green, R. R.; Green, R. (2014): Chronic PM_{2.5} exposure and inflammation: determining sensitive subgroups in mid-life women. In: *Environmental research* 132, S. 168–175. DOI: 10.1016/j.envres.2014.03.042.
52. Panasevich, S.; Leander, K.; Ljungman, P.; Bellander, T.; Faire, U. de; Pershagen, G.; Nyberg, F. (2013): Interaction between air pollution exposure and genes in relation to levels of inflammatory markers and risk of myocardial infarction. In: *BMJ open* 3 (9), S. e003058. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003058.
53. Panasevich, S.; Leander, K.; Rosenlund, M.; Ljungman, P.; Bellander, T.; Faire, U. de; Pershagen, G.; Nyberg, F. (2009): Associations of long- and short-term air pollution exposure with markers of inflammation and coagulation in a population sample. In: *Occupational and environmental medicine* 66 (11), S. 747–753. DOI: 10.1136/oem.2008.043471.
54. Peters, A.; Breitner, S.; Cyrys, J.; Stolzel, M.; Pitz, M.; Wolke, G.; Heinrich, J.; Kreyling, W.; Kuchenhoff, H.; Wichmann, H.-E. (2009a): The influence of improved air quality on mortality risks in Erfurt, Germany. In: *Res Rep Health Eff Inst* (137), S. 5-77; discussion 79-90.
55. Peters, A.; Greven, S.; Heid, I. M.; Baldari, F.; Breitner, S.; Bellander, T.; Chrysohoou, C.; Illig, T.; Jacquemin, B.; Koenig, W.; Lanki, T.; Nyberg, F.; Pekkanen, J.; Pistelli, R.; Rückerl, R.; Stefanadis, C.; Schneider, A.; Sunyer, J.; Wichmann, H. E. (2009b): Fibrinogen genes modify the fibrinogen response to ambient particulate matter. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 179 (6), S. 484–491. DOI: 10.1164/rccm.200805-751OC.
56. Pinheiro, José C.; Bates, Douglas M. (2000): Mixed-effects models in S and S-PLUS. New York, NY [u.a.]: Springer (Statistics and computing).

57. Pope, C. A. (2000): Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? In: *Environmental health perspectives* 108 Suppl 4, S. 713–723.
58. Rabl, A.; Thach, T.; Chau, P.; Wong, C. (2011): How to determine life expectancy change of air pollution mortality: a time series study. In: *Environ Health* 10 (1), S. 25. Online verfügbar unter PM:21450107.
59. Ranft, U.; Schikowski, T.; Sugiri, D.; Krutmann, J.; Krämer, U. (2009): Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. In: *Environmental research* 109 (8), S. 1004–1011. DOI: 10.1016/j.envres.2009.08.003.
60. Rich, D. Q.; Kipen, H. M.; Huang, W.; Wang, G.; Wang, Y.; Zhu, P.; Ohman-Strickland, P.; Hu, M.; Philipp, C.; Diehl, S. R.; Lu, S.-E.; Tong, J.; Gong, J.; Thomas, D.; Zhu, T.; Zhang, J. J. (2012): Association between changes in air pollution levels during the Beijing Olympics and biomarkers of inflammation and thrombosis in healthy young adults. In: *JAMA* 307 (19), S. 2068–2078. DOI: 10.1001/jama.2012.3488.
61. Ristovski, Z. D.; Miljevic, B.; Surawski, N. C.; Morawska, L.; Fong, K. M.; Goh, F.; Yang, I. A. (2012): Respiratory health effects of diesel particulate matter. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 17 (2), S. 201–212. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02109.x.
62. Rückerl, R.; Greven, S.; Ljungman, P.; Aalto, P.; Antoniadou, C.; Bellander, T.; Berglind, N.; Chrysohou, C.; Forastiere, F.; Jacquemin, B.; Klot, S. von; Koenig, W.; Küchenhoff, H.; Lanki, T.; Pekkanen, J.; Perucci, C. A.; Schneider, A.; Sunyer, J.; Peters, A. (2007): Air pollution and inflammation (interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen) in myocardial infarction survivors. In: *Environmental health perspectives* 115 (7), S. 1072–1080. DOI: 10.1289/ehp.10021.
63. Rückerl, R.; Ibaldo-Mulli, A.; Koenig, W.; Schneider, A.; Woelke, G.; Cyrys, J.; Heinrich, J.; Marder, V.; Frampton, M.; Wichmann, H. E.; Peters, A. (2006): Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 173 (4), S. 432–441. DOI: 10.1164/rccm.200507-1123OC.
64. Rückerl, R.; Schneider, A.; Breitner, S.; Cyrys, J.; Peters, A. (2011): Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. In: *Inhalation toxicology* 23 (10), S. 555–592. DOI: 10.3109/08958378.2011.593587.
65. Salvi, S.; Blomberg, A.; Rudell, B.; Kelly, F.; Sandstrom, T.; Holgate, S. T.; Frew, A. (1999): Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. In: *Am J Respir Crit Care Med* 159 (3), S. 702–709. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9709083.
66. SAS: SAS. Version 9.2: SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.
67. Schmermund, A.; Mohlenkamp, S.; Stang, A.; Gronemeyer, D.; Seibel, R.; Hirche, H.; Mann, K.; Siffert, W.; Lauterbach, K.; Siegrist, J.; Jockel, K.-H.; Erbel, R. (2002): Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. In: *Am Heart J* 144 (2), S. 212–218.

68. Schulz, H.; Harder, V.; Ibalid-Mulli, A.; Khandoga, A.; Koenig, W.; Krombach, F.; Radykewicz, R.; Stampfl, A.; Thorand, B.; Peters, A. (2005): Cardiovascular effects of fine and ultrafine particles. In: *J Aerosol Med* 18 (1), S. 1–22. DOI: 10.1089/jam.2005.18.1.
69. Shrey, K.; Suchit, A.; Deepika, D.; Shruti, K.; Vibha, R. (2011): Air pollutants: the key stages in the pathway towards the development of cardiovascular disorders. In: *Environmental toxicology and pharmacology* 31 (1), S. 1–9. DOI: 10.1016/j.etap.2010.09.002.
70. Strunk, A. (2006): Tropospheric Chemical State Estimation by Four-Dimensional Variational Data Assimilation on Nested Grids. Ph.D. Thesis, Institut für Geophysik und Meteorologie der Universität zu Köln,
71. Suwa, T.; Hogg, J. C.; Quinlan, K. B.; Ohgami, A.; Vincent, R.; van Eeden, Stephan F (2002): Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. In: *J Am Coll Cardiol* 39 (6), S. 935–942.
72. Thomas, Lothar (2012): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8., Aufl. Frankfurt am Main: TH-Books Verlagsgesellschaft.
73. Tsai, D.-H.; Amyai, N.; Marques-Vidal, P.; Wang, J.-L.; Riediker, M.; Mooser, V.; Paccaud, F.; Waeber, G.; Vollenweider, P.; Bochud, M. (2012): Effects of particulate matter on inflammatory markers in the general adult population. In: *Particle and fibre toxicology* 9, S. 24. DOI: 10.1186/1743-8977-9-24.
74. UNESCO (2015): International Standard Classification of Education I S C E D 1997. Online verfügbar unter http://www.unesco.org/education/information/nfsunesco/doc/iscde_1997.htm, zuletzt aktualisiert am 11.01.2015, zuletzt geprüft am 11.01.2015.
75. Viehmann, A.; Moebus, S.; Möhlenkamp, S.; Nonnemacher, M.; Dragano, N.; Jakobs, H.; Kessler, C.; Erbel, R.; Jöckel, K.; Hoffmann, B. (2010): Does traffic noise explain the association of residential proximity to traffic with coronary artery calcification? In: *Gesundheitswesen* 72 (08/09). DOI: 10.1055/s-0030-1266411.
76. Viehmann A.; Hertel S.; Moebus S.; Möhlenkamp S.; Michael Nonnemacher M.; Dragano N.; Bröcker-Preuss M.; Jakobs H, Kessler C.; Memmesheimer M.; Erbel R.; Jöckel K.-H.; Hoffmann B. (2009): Long- and short-term residential exposure to PM_{2.5} and blood markers of systemic inflammation and coagulation. In: *GMS Publishing House* 2009. DOI: 10.3205/09gm049.
77. WHO (2006): Air quality guidelines. Global update 2005 : particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide. Copenhagen, Denmark: World Health Organization.
78. WHOCC: WHOCC - Structure and principles. Online verfügbar unter http://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/, zuletzt geprüft am 05.10.2013.
79. Willerson, J. T.; Ridker, P. M. (2004): Inflammation as a cardiovascular risk factor. In: *Circulation* 109 (21 Suppl 1), S. II2-10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38.
80. Xu, X.; Deng, F.; Guo, X.; Lv, P.; Zhong, M.; Liu, C.; Wang, A.; Tzan, K.; Jiang, S. Y.; Lippmann, M.; Rajagopalan, S.; Qu, Q.; Chen, L.-C.; Sun, Q. (2012):

Association of systemic inflammation with marked changes in particulate air pollution in Beijing in 2008. In: *Toxicology letters* 212 (2), S. 147–156. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.05.014.

81. Zanobetti, A.; Dominici, F.; Wang, Y.; Schwartz, J. D. (2014): A national case-crossover analysis of the short-term effect of PM_{2.5} on hospitalizations and mortality in subjects with diabetes and neurological disorders. In: *Environmental health : a global access science source* 13 (1), S. 38. DOI: 10.1186/1476-069X-13-38.
82. Zeka, A.; Sullivan, J. R.; Vokonas, P. S.; Sparrow, D.; Schwartz, J. (2006): Inflammatory markers and particulate air pollution: characterizing the pathway to disease. In: *Int J Epidemiol* 35 (5), S. 1347–1354. DOI: 10.1093/ije/dyl132.

Anhang

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Marker und verwendete Geräte zur Bestimmung der Konzentration ..	18
Tabelle 2: Charakteristiken der Studienpopulation bei der Baseline und Follow-up Untersuchung	30
Tabelle 3: Beschreibung der probandenbezogenen Langzeit- (365-Tage-Mittelwert) und Kurzzeit-Expositionen (1-3 Tage gleitender Mittelwert)	32
Tabelle 4: Ergebnisse der linearen multivariaten Regressionsanalysen getrennt nach Erhebungszeitpunkt (Baseline und Follow-Up)	47
Tabelle 5: Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen, getrennt für Personen mit bzw. ohne Erwerbstätigkeit in den letzten 12 Monaten vor der Basiserhebung	48
Tabelle 6: Kurzzeiteffekte (1-3 Tage gleitender Mittelwert) der PM-Metriken im vollen gemischten linearen Modell für die Marker hs-CRP, Fibrinogen und Thrombozyten	49
Tabelle 7: Effektschätzer für die vollen Modelle (gemischte lineare Regression), mit jeweiliger Aufnahme der Zeittrendvariable linear, quadratisch und kubisch ...	50
Tabelle 8: Effekte durch Aufnahme verschiedener „Zeit“-Variablen (Zeitpunkt versus Zeittrend und beide) im vollen Modell des jeweiligen Markers	52

Abbildung 1: Biologische Wirkungspfade, über die Luftverschmutzung zur Entstehung von kardiovaskulären Outcomes beiträgt. Quelle: Brook 2008: Cardiovascular effects of air pollution. Clin Sci.(Lond) 115 (6):175-187, 2008).....	8
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Bildung und Entwicklung von arteriosklerotischen Plaques (Arteriosklerose) bis hin zu einem kardiovaskulären Ereignis. Quelle: (Libby 2002a) Inflammation and Atherosclerosis. Circulation 2002;105(9):1135 – 1143.	10
Abbildung 3: Partikelgrößen im Vergleich zu mikroskopischen Aufnahmen.....	12
Abbildung 4: Raster mit den PM- Jahresmittelwerten für das Gebiet der Heinz Nixdorf Recall Studie (Städte grau umrandet) für ein Jahr der Basiserhebung (2002), ein Jahr der Zweiterhebung (2008). Farbverlauf entspricht den PM ₁₀ - bzw. PM _{2,5} -Mittelwerten (siehe Legende). Rot eingezeichnet sind Bundesstraßen und Autobahnen. Die schwarzen Punkte markieren die geokodierten Wohnorte der Probanden.....	21
Abbildung 5: Skizze zur Berechnung der gleitenden Mittelwerte und Tagesmittelwerte der PM-Werte für die verschiedenen Zeitabstände (Lags), in Bezug zum Tag der Blutabnahme des jeweiligen Probanden.	22
Abbildung 6: Kausal-Diagramm zur Untersuchung der Effekte von Langzeitexpositionen auf inflammatorische Marker.....	26
Abbildung 7: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die kruden und adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und hs-CRP	34

Abbildung 8: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die kruden und adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Fibrinogen	35
Abbildung 9: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die kruden und adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Leukozyten	36
Abbildung 10: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die kruden und adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Thrombozyten	37
Abbildung 11: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und hs-CRP getrennt für Geschlecht, Alter, BMI, Statineinnahme, KHK, Diabetes	40
Abbildung 12: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und hs-CRP getrennt für Geschlecht und Diabetes; angegeben als Prozentuale Änderung pro IQR des PM.....	41
Abbildung 13: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Fibrinogen getrennt für Geschlecht, Alter, BMI, Statineinnahme, KHK, Diabetes.	43
Abbildung 14: Effektschätzer und 95 % Konfidenzintervalle für die adjustierten Modelle zur Langzeitexposition (365-Tage gleitender Mittelwert) und Thrombozyten, stratifiziert für Geschlecht, Alter, BMI, Statineinnahme, KHK, Diabetes; angegeben als Änderung der Anzahl pro IQR des PM.....	46

Abkürzungsverzeichnis

BMI *Body-Mass-Index*

HMGCoA *3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase*

hs-CRP *hochsensitives C-reaktives Protein*

IQR *Interquartilsabstand / interquartile range*

KHK *Koronare Herzkrankheit*

LANUV *Das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen*

PM *Particulate Matter*

PN *Particulate Number*

SD *Standardabweichung / standard deviation*

UFP *Ultrafeinpartikel*

WHO *World Health Organization*

Danksagung

Der Dank für die hier vorliegende Arbeit gilt insbesondere Herrn Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel, auch in seiner Funktion als Institutsleiter, für seine immer konstruktive Unterstützung, sowohl bei dieser Arbeit, als auch in der Zusammenarbeit bei anderen wissenschaftlichen Projekten. Frau Prof. Dr. Barbara Hoffmann möchte ich besonders für die Bereitschaft und das Interesse am wissenschaftlichen Diskurs zu dieser Arbeit danken. Durch Frau Prof. Dr. Hoffmann und die Arbeit in ihrer Arbeitsgruppe „Umweltepidemiologie“ sowie durch die Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Jöckel am Institut habe ich eine fundierte wissenschaftliche Ausbildung erhalten.

Frau Dr. Andrea Schmidt-Prokzywniak und Herrn Prof. Dr. Stang danke ich besonders für die Ansteckung mit der Begeisterung für das epidemiologische Arbeiten und erste methodische Einblicke, die ich über die Tätigkeit als studentische Hilfskraft im DFG geförderten RIFA-Projekt erhalten habe. Bei Frau Prof. Dr. Weltermann bedanke ich mich für die Möglichkeit, meine Forschungsaktivitäten mit der Forschungsgruppe des Instituts für Allgemeinmedizin der Universität Duisburg-Essen fortzuführen.

Der Heinz-Nixdorf-Recall Investigative Gruppe danke ich herzlich für die Zurverfügungstellung der Daten.

Frau Dr. Silke Andrich, Herrn Dr. Chakrapani Balijepalli und Frau Dr. Claudia Pieper danke ich, da ich sie als kollegiale Wegbegleiterinnen sowohl in der Wissenschaft als auch privat sehr zu schätzen weiß. Frau Dr. Jutta Wergen und Tochter Greta danke ich für gemeinsame Schreibtage sowie die Begleitung meines Dissertationsprojekts.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, die an meinem Werdegang wesentlich beteiligt ist und mich immer unterstützt hat. Sie hat mir mit Verständnis, Liebe und Geduld zur Seite gestanden.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.